

LUDIMYLA HENRIQUES FERNANDES MEISTER

**AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E DE  
PARÂMETROS LABORATORIAIS EM ADULTOS COM  
DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO  
ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM DOSE  
BAIXA E FIXA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski

Co-Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosana Bento Radominski

CURITIBA  
2003



Ministério da Educação  
Universidade Federal do Paraná  
Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde  
= Mestrado e Doutorado =

---

## **PARECER**

**PARECER CONJUNTO** dos Professores Dr. Mário Vaisman, Dra. Victória Zegbi Cochenski Borba e Dr. César Luiz Boguszewski, sobre a Dissertação de Mestrado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, elaborada por Ludimyla Henriques Fernandes Meister, intitulada: **"AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E DE PARÂMETROS LABORATORIAIS EM ADULTOS COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM DOSE BAIXA E FIXA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO"**. A Banca Examinadora considerou que Ludimyla Henriques Fernandes Meister, apresentou trabalho adequado para Dissertação de Mestrado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe: Conceito "A", correspondente ao Grau "10", sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de MESTRE, conferido pelo PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA e CIÊNCIAS DA SAÚDE - MESTRADO e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 12 de maio de 2.003.

Professor Dr. Mário Vaisman

Professora Dra. Victória Zegbi Cochenski Borba

Professor Dr. César Luiz Boguszewski

*À minha mãe Maria Aparecida e ao meu pai  
Casimiro, meus exemplos de amor e caráter*

*Ao meu marido Eduardo, luz da minha vida*

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Cesar Luiz Boguszewski, um raro exemplo de competência e entusiasmo genuíno pela ciência e pesquisa, agradeço pelo incentivo e presença constante na orientação deste estudo. Ao amigo Cesar Luiz Boguszewski, agradeço por compartilhar comigo suas idéias e inspirações.

À Professora Doutora Rosana Bento Radominski pelo apoio na revisão deste trabalho, pela paciência e inacreditável desprendimento para realização da avaliação de composição corporal dos pacientes, ponto fundamental para a existência deste estudo.

À Doutora Danielle Cristina Tokars Zaninelli, minha mais importante parceira, agradeço por todos os sábados, pela amizade e dedicação ao longo dos últimos cinco anos.

Ao Doutor Victor Fernando Lopez Arce, por sua amizade e seu incrível espírito acadêmico - mesmo não fazendo parte da nossa Universidade - e por colocar a nossa disposição a estrutura da ULTRA SCAN para realização dos exames de ultra-sonografia e ecodoppler.

Ao Professor Doutor José Gastão Rocha de Carvalho e Professor Doutor Rogério Andrade Mulinari, coordenador e ex-coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, pela oportunidade na realização deste projeto.

Ao Professor Doutor Hans Graf, meu primeiro incentivador que, já no início de minha formação acadêmica, iluminou meu caminho com seu exemplo pessoal e profissional.

Aos funcionários do Serviço de Medicina Nuclear, em especial à Maria Salete Debona e Marilde Lermen pela ajuda nas punções venosas, centrifugação e armazenamento do material.

À equipe do Laboratório Champagnat pelo apoio no atendimento aos pacientes.

Às Bioquímicas Gislaine Custódio Piovezam e Flávia Shibata pela enorme dedicação e carinho na orientação da realização das dosagens laboratoriais.

Aos amigos do SEMPR pelo entusiasmo e apoio constante à pesquisa, inclusive voluntariando-se à realização de procedimentos e exames em detrimento de seu tempo e atividades.

À equipe da Unidade de Doenças Ósteo-Metabólicas do SEMPR pelo carinho e incentivo constantes e pela confiança em mim depositada.

Às secretárias Elisabete Konfidia Coelho por sua competência e inestimável apoio no SEMPR e Neusa Maria Jeremias Luz pelo carinho.

Aos meus colegas de residência e amigos Cléo Otaviano Mesa Junior, Luciana Antunes de Almeida Secchi, Flávia Ozório Pereira, Rodrigo Baena de Almeida, Gianna Carla Alberti, Helton Estrela Ramos e Patrícia Rodrigues Hauck-Prante pelo apoio e compreensão no período de realização deste trabalho.

Ao Laboratório NOVO NORDISK A/S pelo fornecimento do hormônio de crescimento (Norditropin®) e pelo apoio para a realização final deste estudo.

Aos pacientes, o meu agradecimento pela cooperação e comparecimento às consultas e exames.

À minha saudosa avó Rosa, uma mulher à frente de seu tempo, agradeço pelo incentivo constante, traduzido em orgulho discreto a cada passo alcançado. Peço desculpas por ainda chorar quando lembro de ti, não são apenas lágrimas de tristeza por tua partida, mas também de contentamento por saber o quanto a realização deste momento te faria feliz.

Aos meus queridos irmãos Leucílen, Cléia e Welington pela torcida mesmo à distância.

À Giovana, Jarise, Milene, Mônica e Thaís, pela amizade incondicional.

À minha segunda família Lauro e Maria José Meister, Ricardo, Margareth, Alvaro e Alvinho.

E finalmente, ao meu marido Eduardo Kaehler Meister cuja luz preenche toda minha alma.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE GRÁFICOS .....</b>	<b>vii</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>ix</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....</b>	<b>x</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>xii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xiv</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 OBJETIVOS .....	2
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>4</b>
2.1 EIXO GH-IGF-1 .....	4
2.2 HIPOPITUITARISMO .....	6
2.3 DGHA .....	8
2.3.1 Composição Corporal na DGHA .....	10
2.3.2 DMO na DGHA .....	11
2.3.3 Força Muscular e Rendimento Físico na DGHA .....	13
2.3.4 Metabolismo e Gasto Energético na DGHA .....	14
2.3.5 Metabolismo das Proteínas e Carboidratos na DGHA .....	14
2.3.6 Metabolismo dos lipídeos e lipoproteínas na DGHA .....	15
2.3.7 Aspectos psicológicos na DGHA .....	16
2.3.8 Reposição de GH na DGHA .....	17
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>20</b>
3.1 CASUÍSTICA .....	20
3.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA .....	22
3.3 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL .....	23
3.4 AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA .....	25
3.5 DINAMOMETRIA .....	25
3.6 DOSAGENS LABORATORIAIS .....	26

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	27
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>29</b>
4.1 AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM DGHA ANTES DO TRATAMENTO COM 0,56 UI/DIA DE GH .....	29
4.2 AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM DGHA APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	30
4.2.1 Avaliação Antropométrica .....	30
4.2.2 Avaliação da Gordura Corporal .....	31
4.2.3 Avaliação da Massa Magra .....	34
4.2.4 Avaliação da Densidade Mineral Óssea .....	36
4.2.5 Avaliação da Ultra-sonografia .....	39
4.2.6 Avaliação da Força Muscular .....	39
4.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL DOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	39
4.4 CORRELAÇÕES ENTRE OS MÉTODOS EMPREGADOS NA ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO CORPORAL .....	44
4.5 EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	45
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>46</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>53</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>54</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>72</b>
ANEXO 1 - CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA .....	72
ANEXO 2 - DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO .....	73
ANEXO 3 - VALORES DE REFERÊNCIA DE IGF-1 .....	74
ANEXO 4 - DADOS INDIVIDUAIS .....	76

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>GRÁFICO 1</b>	VARIAÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL NOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	31
<b>GRÁFICO 2</b>	VARIAÇÃO DA GORDURA AFERIDA PELA DXA EM CORPO TOTAL, MEMBROS SUPERIORES, MEMBROS INFERIORES E TRONCO NOS PACIENTES COM DGHA APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	32
<b>GRÁFICO 3</b>	PORCENTAGENS DE GORDURA CORPORAL TOTAL, DE MEMBROS SUPERIORES, DE MEMBROS INFERIORES E DE TRONCO, AVALIADAS PELA DXA, NOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	34
<b>GRÁFICO 4</b>	VARIAÇÃO DA MASSA MAGRA AFERIDA PELA DXA EM CORPO TOTAL, MEMBROS SUPERIORES, MEMBROS INFERIORES E TRONCO NOS PACIENTES COM DGHA APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	35
<b>GRÁFICO 5</b>	VARIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR, FÊMUR TOTAL E COLO DO FÊMUR, NOS PACIENTES COM DGHA APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	37
<b>GRÁFICO 6</b>	VARIAÇÃO DO IGF-1 NOS PACIENTES DO SEXO FEMININO E MASCULINO COM DGHA APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	41
<b>GRÁFICO 7</b>	INDÍCES DE HOMA DOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	42
<b>GRÁFICO 8</b>	PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	42



<b>GRÁFICO 9</b>	VARIAÇÃO DO LDL-COLESTEROL NOS PACIENTES DO SEXO FEMININO E MASCULINO COM DGHA APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	43
<b>GRÁFICO 10</b>	CORRELAÇÕES ENTRE A GORDURA CORPORAL AFERIDA PELO SOMATÓRIO DAS PREGAS CUTÂNEAS E PELA BIOIMPEDÂNCIA COM A PORCENTAGEM DE GORDURA CORPORAL AFERIDA PELA DXA NOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	44
<b>GRÁFICO 11</b>	CORRELAÇÕES ENTRE A MEDIDA DO PANÍCULO ADIPOSEO SUBCUTÂNEO EM REGIÃO ABDOMINAL AFERIDA PELA ULTRA-SONOGRAFIA COM A GORDURA ABDOMINAL DE TRONCO AFERIDA PELA DXA NOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	45

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b>	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA DGHA .....	9
<b>TABELA 2</b>	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS .....	21
<b>TABELA 3</b>	PROTOCOLO DO ESTUDO .....	22
<b>TABELA 4</b>	ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS E COMPOSIÇÃO CORPORAL DOS PACIENTES COM DGHA ANTES DO TRATAMENTO .....	30
<b>TABELA 5</b>	ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS E QUANTIDADE DE GORDURA CORPORAL EM PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56UI/DIA .....	32
<b>TABELA 6</b>	QUANTIDADE DE MASSA MAGRA AFERIDA PELA DXA NOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	35
<b>TABELA 7</b>	DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR, FÊMUR TOTAL E COLO DO FÊMUR, NOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	37
<b>TABELA 8</b>	DINAMOMETRIA EM DIVERSOS GRUPOS MUSCULARES NOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	39
<b>TABELA 9</b>	AVALIAÇÃO LABORATORIAL DOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA.....	40
<b>TABELA 10</b>	IGF-1 DOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA .....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BIA	Bioimpedância
CA	Circunferência abdominal
CF	Colo do fêmur
CL	Coluna lombar
CT	Colesterol total
DGHA	Síndrome de deficiência de hormônio de crescimento em adultos
DMO	Densidade mineral óssea
DORSO	Musculatura de região dorsal
DXA	<i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i> (medida da absorção de raio-X de dupla energia)
ESCP	Musculatura de região escapular
FT	Fêmur total
GH	<i>Growth hormone</i> (hormônio de crescimento)
GHBP	<i>GH binding protein</i> (proteína transportadora do hormônio de crescimento)
GH-N	Gene hipofisário codificador do GH
GHR	<i>GH receptor</i> (receptor do hormônio de crescimento)
GHRH	<i>Growth hormone releasing hormone</i> (hormônio liberador do hormônio de crescimento)
GHRS	<i>Growth Hormone Research Society</i>
GHS-R	<i>Growth hormone secretagogues receptor</i> (receptor dos secretagogos do hormônio de crescimento)
HDL	<i>High density lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade)
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance</i>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor I</i> (fator de crescimento insulina-símile do tipo 1)
IGFBP-3	<i>Insulin-like growth factor binding protein 3</i> (proteína transportadora tipo 3 do IGF-1)
IMC	Índice de massa corporal
KIMS	Pharmacia & Upjohn International Metabolic Database

LDL	<i>Low density lipoprotein</i> (lipoproteína de baixa densidade)
Lpa	Lipoproteína (a)
LPMD	Linha para mediana direita
MD	Mão direita
ME	Mão esquerda
PC	Pregas cutâneas
RIA	Radioimunoensaio
RNA <sub>m</sub>	<i>Ribonucleic acid messenger</i> (ácido ribonucléico mensageiro)
RM	Ressonância magnética
SEMPR	Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
T3	Triiodotironina
T4T	Tiroxina total
T4L	Tiroxina livre
TAC	Tomografia axial computadorizada
TG	Triglicerídeos
US	Ultra-sonografia de tecido adiposo subcutâneo abdominal

## RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos de 12 meses de tratamento com dose baixa e fixa (0,56 UI/dia ou 0,186 mg/dia) de GH em adultos com deficiência de GH (DGHA), sobre composição corporal, força muscular e parâmetros laboratoriais. Avaliação clínica, antropométrica e laboratorial foram realizadas em 18 pacientes (11 mulheres e 7 homens, idade  $40,6 \pm 11,2$  anos) antes e após 12 meses de tratamento com GH. Ultrassonografia (US) foi empregada para aferição de pâncreas adiposo subcutâneo abdominal, dinamometria para aferição de força muscular e bioimpedância (BIA) e *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA) para gordura corporal e massa magra. DXA foi empregada para estimar massa óssea (DMO). No tempo basal, 83% dos pacientes apresentavam aumento de circunferência abdominal (CA) de acordo com a classificação de risco cardiovascular. O grupo apresentava aumento de gordura corporal e osteopenia e/ou osteoporose foi encontrada em 58% dos pacientes em pelo menos um dos sítios avaliados. Após o tratamento, houve redução significativa da CA ( $p=0,03$ ). A gordura corporal total reduziu 1,9% ( $p=0,004$ ), 2,8% em membros superiores ( $p=0,002$ ) e 2% em membros inferiores ( $p=0,001$ ). Em tronco, não houve redução significativa, entretanto 12/18 pacientes tiveram redução nos seus valores. A massa magra aumentou 1,3 kg em corpo total ( $p=0,02$ ) e 0,9 kg em tronco ( $p=0,01$ ). Ocorreu aumento na DMO de coluna lombar ( $p=0,009$ ), fêmur total ( $p=0,001$ ) e colo do fêmur ( $p=0,05$ ), principalmente no grupo feminino. Houve correlação direta entre a aferição de gordura corporal pela DXA com pregas cutâneas, BIA e US. A força muscular não se alterou significativamente. No basal, 65% dos pacientes apresentavam IGF-1 abaixo da faixa normal para a idade, e destes, 54,5% normalizaram os níveis após o tratamento. Nenhum paciente tinha diabetes e as glicemias mantiveram-se inalteradas durante o tratamento. O índice de HOMA-IR era  $>2,5$  em 11% dos casos, observando-se piora significativa com o tratamento ( $p=0,02$ ). Os valores de LDL eram  $>130$  mg/dL em 83% dos pacientes, observando-se redução significativa após GH ( $p=0,05$ ). Colesterol  $>200$  mg/dL, triglicerídeos  $>150$  mg/dL e HDL  $<40$  mg/dL foram observados em 67%, 16,6% e 16,6% dos pacientes, respectivamente, sem alteração significativa destes parâmetros com o tratamento. Hormônios tireoideanos não se alteraram durante o seguimento. Concluímos que 12 meses de tratamento com dose de 0,56 UI GH/dia em pacientes com DGHA resultou em redução da gordura corporal total, aumento da massa

agra, aumento da DMO em coluna lombar, fêmur total e colo do fêmur, particularmente em mulheres, redução do LDL e piora do índice HOMA-IR. Há grande variabilidade individual na resposta ao tratamento, que merece ser clinicamente considerada.

## ABSTRACT

The aim of the present study was to evaluate the effects of a 12-month treatment with a low and fixed dose of GH (0,56 IU/day or 0,186 mg/day) on body composition, muscular strength, and metabolic parameters of adults with GH deficiency (GHDA). Anthropometry, clinical and laboratorial evaluation were performed in 18 patients (11 women and 7 men, age  $40,6 \pm 11,2$  yr) before and 12 months of GH. Ultrasonography (US) was used for estimation of abdominal subcutaneous (SC) fat. Dinamometry was employed for evaluating muscular strength. Bioimpedance (BIA) and *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA) were used for assessment of body fat mass and lean mass, while DXA was also used for estimation of bone mineral density (BMD). At baseline, 83% of patients had increased abdominal circumference (AC), according to epidemiologic classification of cardiovascular risk. This parameter showed a significant decrease after GH ( $p=0,03$ ). GHDA patients had increased amount of body fat, and osteopenia/osteoporosis was detected in 58% of patients in at least one of bone sites evaluated. After treatment, total body fat decreased by 1,9% ( $p=0,004$ ), SC fat in arms by 2,8% ( $p=0,002$ ) and SC fat in legs by 2% ( $p=0,001$ ). There was no significant reduction of truncal fat, but 12 out of 18 patients showed a decrease in its values. Lean body mass increased by 1,3 kg ( $p=0,02$ ), with an increment of 0,9 kg on trunk ( $p=0,01$ ). BMD increased significantly in lumbar spine ( $p = 0,009$ ), total femur ( $p = 0,001$ ) and femoral neck ( $p = 0,046$ ), mainly in women. There were positive correlations on fat mass estimation by DXA, skin folds, US and BIA. Muscular strength did not change significantly after GH treatment. At baseline, IGF-I levels adjusted for age and sex were low in 65% of patients, and 54,5% of them showed a normal IGF-I level after low GH dose. None of patients had diabetes and glucose levels did not change in the follow-up. HOMA-IR index was  $>2,5$  in 11% of cases at baseline, with a worsening after treatment ( $p=0,02$ ). LDL  $> 130$  mg/dL was found in 83% of patients, with a significant reduction with GH treatment ( $p=0,05$ ). Cholesterol  $>200$  mg/dL, triglycerides  $>150$  mg/dL e HDL  $<40$  mg/dL were observed in 67%, 16,6% e 16,6% of patients, respectively, with no significant changes after GH therapy. Thyroid function tests were unchanged during the follow-up. We conclude that 12-month treatment with 0,56 UI of GH/day in GHDA patients resulted in reduction of total body fat with an increase of lean

body mass, increment of BMD in lumbar spine, total femur and femoral neck, mainly in women, reduction of LDL levels and worsening of HOMA-IR index. There was a wide individual variability response to the GH therapeutic regime employed in this study, which needs to be considered on clinical practice.



## 1 INTRODUÇÃO

O Hormônio de Crescimento (GH) é um polipeptídeo secretado por células denominadas somatotrófos, as quais representam cerca de 50% de todo contingente secretor da hipófise anterior. Além de sua ação sobre o crescimento longitudinal, o GH, ao longo da vida, tem efeitos importantes sobre o metabolismo e sobre a composição corporal (CONCEIÇÃO *et al.*, 2001).

RABEN, em 1962, usando GH extraído de cadáveres, foi o primeiro a descrever os efeitos do uso clínico de GH em uma mulher com hipopituitarismo. Somente no final da década de 80, com a disponibilidade do GH recombinante, iniciou-se a reposição de GH para um maior número de adultos com hipopituitarismo, culminando com os primeiros estudos clínicos sobre os efeitos do GH nestes pacientes (JØRGENSEN *et al.*, 1989a; SALOMON *et al.*, 1989; BENGTSSON *et al.*, 1993). Estes estudos demonstraram que adultos com hipopituitarismo, nos quais não se repunha GH, apesar da reposição adequada de tiroxina, glicocorticóides e esteróides sexuais, apresentavam importantes alterações clínicas e laboratoriais. Após estas observações, uma nova entidade clínica foi descrita e atualmente é reconhecida como Síndrome de Deficiência de GH em Adultos (DGHA).

De acordo com as diretrizes da *Growth Hormone Research Society* (GHRS), o espectro principal da DGHA compreende a diminuição do bem estar psíquico, diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e da massa magra, aumento da quantidade de gordura corporal com predomínio abdominal e alterações metabólicas que podem incluir resistência insulínica e mudanças desfavoráveis no perfil lipídico.

Em 1998, o Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR) foi convidado a participar de um registro epidemiológico internacional de pacientes com DGHA, denominado NORDIREG , patrocinado pelo

Laboratório Novo Nordisk. Como parte do projeto, houve o fornecimento gratuito de GH recombinante (Norditropin®) para tratamento de pacientes com DGHA. Em função do custo elevado desta reposição, particularmente em países em desenvolvimento como o Brasil, delineou-se um estudo para investigar se 12 meses de tratamento com uma dose baixa e fixa de GH provocaria efeitos benéficos sobre a composição corporal e parâmetros laboratoriais de pacientes com DGHA. Os resultados desta investigação são apresentados nesta dissertação.

Na literatura, há alguns estudos avaliando o uso de baixas doses de GH sobre a composição corporal na DGHA, porém, o tempo de acompanhamento é pequeno ou a dose de GH não permanece fixa ao longo do tratamento (ORME *et al.*, 1992; WEAVER *et al.*, 1995; ALEXOPOULOU *et al.*, 1998; DAVIES *et al.*, 1998; WALLACE *et al.*, 1998; GILLBERG *et al.*, 2001). Assim, até o momento, não temos conhecimento de outro estudo que tenha avaliado os efeitos de uma dose baixa e fixa de GH, administrada durante 12 meses em pacientes com DGHA.

## 1.1 OBJETIVOS

Avaliar um grupo de pacientes com DGHA, antes e 12 meses após o tratamento com dose baixa e fixa (0,56 IU/dia ou 0,186 mg/dia) de GH recombinante humano, com enfoque sobre:

- a) Avaliação antropométrica
- b) Composição corporal
- c) DMO
- d) Força muscular
- e) Parâmetros laboratoriais:
  - Níveis séricos do fator de crescimento insulina-símile do tipo 1 (IGF-1)

- Glicemia
- Estimativa da resistência insulínica
- Perfil lipídico
- Níveis séricos dos hormônios tireoideanos

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 EIXO GH-IGF-1

O GH é encontrado na hipófise em quantidade 800 vezes maior que qualquer outro hormônio (LEWIS, 1992). Suas células secretoras concentram-se em maior número na hipófise anterior, sendo que uma pequena quantidade também é encontrada ao longo da porção média desta glândula (PELLETIER, 1978).

No homem, o gene codificador do GH (GH-N) possui 5 éxons na sua estrutura e localiza-se no braço longo do cromossomo 17 (GEORGE *et al.*, 1981). Os produtos de transcrição do GH-N dão origem a dois RNA mensageiros (RNAm), sendo que o principal deles resulta na codificação de um polipeptídeo com 191 aminoácidos e peso molecular de 22 kDa (LI & DIXON, 1971; DENOTO *et al.*, 1981). O GH-22kDa é a principal molécula de GH produzida na hipófise (cerca de 90% do total), sendo que o GH desenvolvido e produzido por técnica recombinante é uma molécula similar ao GH-22kDa (STROBL & THOMAS, 1994).

A regulação hipotalâmica da secreção de GH se faz através de dois hormônios - o hormônio liberador de GH (GHRH) e a somatostatina. A secreção de GH ocorre sempre que há um desequilíbrio em favor do GHRH, tal como ocorre quando o hipotálamo libera um pulso de GHRH na circulação porta-hipofisária, mesmo sem a diminuição concomitante da somatostatina (STROBL & THOMAS, 1994; GHIGO *et al.*, 1996b). A este mecanismo de controle foi recentemente incorporado o ligante endógeno do receptor dos secretagogos do GH (GHS-R) denominado ghrelina (KOJIMA *et al.*, 1999). O isolamento desse peptídeo, capaz de liberar GH tanto *in vivo* como *in vitro*, veio provar a existência de um complexo sistema sinalizador, via GHS-R, no controle da secreção do GH.

Adicionalmente, fatores fisiológicos (estresse, sono), nutricionais e metabólicos (jejum, hipoglicemia, uremia, diabete melito descompensado, aminoácidos), hormonais (estrogênio, glucagon) e farmacológicos (arginina, clonidina, glucagon, L-dopa) atuam como secretagogos do GH, alguns deles sendo utilizados nos testes para diagnóstico da deficiência deste hormônio (GHIGO *et al.*, 1996a; RAHIM *et al.*, 1996).

Em adultos saudáveis, a secreção de GH é baixa durante o dia, estando muito próxima ou abaixo dos níveis de detecção dos imunoensaios comumente utilizados (0,5 µg/L). No decorrer do dia, esta secreção basal pode ser interrompida por pequenos picos secretórios, mas é durante a noite, particularmente durante as primeiras horas do sono, que os níveis de GH realmente aumentam (VAN CAUTER & COPINSCHI, 2000).

Entre os fatores que influenciam a secreção de GH, a idade e o sexo têm papel determinante (HO *et al.*, 1987; ROSE *et al.*, 1991; ALBERTSSON-WIKLAND *et al.*, 1994). A produção de GH diminui com a idade e, após os 21 anos, a secreção e a meia vida do hormônio diminuem 14 e 6%, respectivamente, a cada década (IRANMANESH & VELDHUIS, 1991). Em mulheres adultas em idade fértil, a produção diária de GH é de aproximadamente 47 µg/L/dia (~0,6 IU/dia) enquanto que no homem é de 15 µg/L/dia (~0,2 IU/dia) (VAN DEN BERG *et al.*, 1996). A literatura enfatiza a importância do estrogênio nestas diferenças de secreção. O estrogênio aumenta a resposta da secreção hipofisária ao GHRH, possivelmente pela redução da secreção de somatostatina e/ou aumentando a sensibilidade ao GHRH (VELDHUIS, 1995). Assim, mulheres em idade reprodutiva estão protegidas (em cerca de 50%) da queda fisiológica que ocorre na secreção de GH com o envelhecimento, sendo também menos sensíveis aos efeitos supressores que as altas porcentagens de gordura corporal exercem sobre a secreção do GH (WELTMAN *et al.*, 1994).

Após a secreção pela hipófise, aproximadamente 40-45% do GH se liga à proteína de ligação GHBP (BAUMANN *et al.*, 1986; HERINGTON *et al.*, 1986), cuja estrutura química é homóloga à porção extracelular do receptor do GH (GHR). Em algumas espécies, como nos roedores, a GHBP tem origem de um processamento alternativo do RNAm do gene do GHR. Já na espécie humana, a porção extracelular do GHR, ancorado na membrana celular, sofre ação de uma protease e, a partir desta clivagem, surge a GHBP circulante (POSTEL-VINAY, 1996).

No sangue, a forma livre do GH apresenta uma meia vida média de apenas 20 minutos, mas que pode se prolongar por várias horas a partir de sua ligação com a GHBP (FELD & HIRSCHBERG, 1996). Devido à existência de GHBPs com maior ou menor afinidade pelas diferentes isoformas do GH, elas se tornam fatores importantes na modulação da ação desse hormônio, na medida em que afetam a proporção das isoformas livres na circulação (BAUMANN, 1991). Além disto, a variação molecular do GH plasmático também é determinada pelo seu catabolismo periférico, especialmente através da extração e degradação renal (FELD & HIRSCHBERG, 1996).

O GH pode agir diretamente sobre a célula alvo, como ocorre no tecido gorduroso onde produz lipólise, mas muitas de suas ações biológicas ocorrem por intermédio do IGF-1. O IGF-1 pode ser produzido no fígado e circular até outros tecidos atuando de maneira endócrina, mas também pode ser expresso localmente em diversos tecidos, assumindo uma função autócrina/parácrina (LE ROITH *et al.*, 2001).

## 2.2 HIPOPITUITARISMO

Hipopituitarismo caracteriza-se pela ausência ou deficiência na produção de um ou mais hormônios hipofisários. Vários fatores que afetem a região hipotálamo-hipofisária podem causar hipopituitarismo, incluindo tumores primários ou metastáticos,

alterações isquêmicas, granulomatoses, infecções, trauma ou anormalidades do desenvolvimento (BLONDELL, 1991).

Em 1990, ROSEN & BENGTSSON demonstraram que pacientes com hipopituitarismo exibiam uma mortalidade aumentada, decorrente principalmente de problemas cardiovasculares. Estudos posteriores confirmaram o aumento de mortalidade neste grupo de pacientes (BATES *et al.*, 1996; BÜLOW *et al.*, 1997; BATES *et al.*, 1999; TOMLINSON *et al.*, 2001). Entretanto, as razões para este aumento de mortalidade ainda são motivo de controvérsia na literatura. Em seu trabalho original, ROSEN & BENGTSSON sugeriram que a deficiência de GH seria uma das principais razões. Por outro lado, TOMLISSON e colaboradores (2001) relataram que uma história prévia de irradiação, presença de craniofaringioma como doença de base e deficiência gonadotrófica eram fatores diretamente relacionados a uma maior mortalidade, mas não a deficiência de GH. Neste estudo, entretanto, o número de pacientes em tratamento de reposição com GH era pequeno para estabelecer uma conclusão definitiva.

Os trabalhos que avaliam o impacto de outras deficiências hormonais hipofisárias na sobrevida dos pacientes com hipopituitarismo são conflitantes. Sugere-se que tanto a reposição excessiva como a deficiência de cortisol, levotiroxina e esteróides sexuais poderiam contribuir com um aumento da morbi-mortalidade no hipopituitarismo (BARKAN *et al.*, 2000). A reposição excessiva de glicocorticóides, por exemplo, poderia ser uma causa do aumento da mortalidade, principalmente por causas vasculares, assim como observado em pacientes com Síndrome de Cushing (ESTEBAN *et al.*, 1991; DUNNE *et al.*, 1995; BARKAN *et al.*, 2000). Em relação à deficiência de tireotrofina, a reposição inadequada de tiroxina também é citada como uma justificativa para o aumento de mortalidade no hipopituitarismo (BARKAN *et al.*, 2000). Por outro

lado, pacientes tratados com excesso de tiroxina podem apresentar um aumento da incidência de fibrilação atrial (SAWIN *et al.*, 1994). No estudo realizado por TOMLINSON e colaboradores (2001) não foi encontrado aumento de mortalidade nos pacientes que possuíam deficiência de tirotrófina. Neste estudo, os autores observaram uma melhora da sobrevida quando havia reposição efetiva de esteróides sexuais, sugerindo um papel do eixo hipófise-gonadal sobre a mortalidade em pacientes com hipopituitarismo.

### 2.3 DGHA

Os critérios para o diagnóstico de DGHA têm sido estabelecidos por diretrizes da GHRS (SÖNKSEN & CRISTIENSEN, 1998). A DGHA refere-se à deficiência orgânica de GH decorrente de alguma patologia hipotálamo-hipofisária ou da irradiação prévia sobre esta região, diferenciando-se da deficiência fisiológica de GH que ocorre com o envelhecimento (“somatopausa”). A Tabela 1 resume os principais aspectos clínicos e laboratoriais que caracterizam a DGHA.

A patologia hipofisária que mais comumente leva à DGHA é o adenoma de hipófise (53,1%), sendo os tumores não funcionantes os mais prevalentes (30,7%), seguido dos adenomas secretores de prolactina (11,1%). Outras causas relevantes são o craniofaringioma e a DGHA idiopática, responsáveis respectivamente por 13% e 12,8% dos casos de DGHA (TOOGOOD & SHALET, 2000).

A reposição de GH pode ser indicada aos pacientes que apresentem uma resposta anormal num teste de estímulo de secreção de GH, na presença de uma doença hipofisária ou hipotalâmica. Há ainda certa controvérsia sobre os valores de corte para o estabelecimento do diagnóstico de DGHA. Nos Estados Unidos da América, o nível de corte abaixo do qual caracteriza-se a deficiência de GH, durante um teste de estímulo, é



de 5 µg/L, quando medido por radioimunoensaio (RIA), ou 2,5 µg/L no caso do ensaio imunoradiométrico (VANCE & MAURAS, 1999).

**TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA DGHA**

<b>HISTÓRIA MÓRBIDA PREGRESSA</b>
- HISTÓRIA DE PATOLOGIA HIPOFISÁRIA
- TRATAMENTO DE REPOSIÇÃO PARA OUTROS EIXOS HIPOFISÁRIOS
- NECESSIDADE DE TRATAMENTO COM GH NA INFÂNCIA
<b>SINAIS E SINTOMAS</b>
- ALTERAÇÕES EMOCIONAIS (depressão, labilidade emocional, isolamento social)
- ALTERAÇÕES NA COMPOSIÇÃO CORPORAL (aumento da gordura corporal e diminuição da massa magra)
- AUMENTO DA RELAÇÃO CINTURA/QUADRIL (predomínio de gordura visceral)
- DIMINUIÇÃO DA FORÇA MUSCULAR (redução da capacidade de exercício)
- REDUÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA
- PELE FRIA E SECA
<b>ALTERAÇÕES LABORATORIAIS</b>
- PICO DE GH < 3 µg/L (durante teste de hipoglicemia insulínica)
- IGF-1 NORMAL OU ABAIXO DO NORMAL (para idade e sexo)
- HIPERLIPEMIA (elevação do LDL e TG, com diminuição do HDL)

Conforme diretrizes da GHRS (1998)

A GHRS recomenda que o diagnóstico seja baseado usando-se o teste de hipoglicemia insulínica, no qual, um pico de GH sérico menor que 3 µg/L, medido por RIA com anticorpos policlonais devidamente calibrado, confirma o diagnóstico de DGHA. Para pacientes com contra-indicações ao teste de hipoglicemia insulínica (pacientes coronariopatas ou com alterações convulsivas) recomenda-se, como teste alternativo, a administração combinada de arginina e GHRH (SÖNKSEN & CHRISTIANSEN, 1998). Nestes casos, a administração somente de arginina ou de glucagon pode ser considerada, porém, na DGHA, estes testes têm seus valores diagnósticos menos estabelecidos do que o teste de hipoglicemia insulínica

(TOOGOOD *et al.*, 1996; HOFFMAN *et al.*, 1996; RAHIM *et al.*, 1996). A clonidina, que tem seu uso diagnóstico bem estabelecido em crianças (GHIGO *et al.*, 1996a), não deve ser utilizada para diagnóstico de DGHA (SÖNKSEN & CHRISTIANSEN, 1998). Outros marcadores bioquímicos da ação do GH têm sido estudados para determinar seu potencial diagnóstico na DGHA (HOFFMAN *et al.*, 1994; HOFFMAN & HO, 1996; HOFFMAN *et al.*, 1997). Quando ajustado para a idade, um nível baixo de IGF-1 é sugestivo de DGHA, particularmente em indivíduos abaixo dos 40 anos. Nestes casos deve-se afastar outras condições que cursem com diminuição do IGF-1 como desnutrição, hepatopatias, hipotireoidismo e diabetes melito mal controlado (BLUM, 1996). Em 2002, HARTMAN e colaboradores, usando RIA de alta especificidade, observaram que a deficiência de ao menos três outros eixos hipofisários ou a presença de níveis de IGF-1 menores que 84 µg/L diagnosticavam DGHA com valor preditivo positivo de 95%, especificidade de 89% e sensibilidade de 69%.

Entretanto, é importante observar que um nível sérico normal de IGF-1 não exclui a DGHA (HOFFMAN & HO, 1996). Assim, a GHRS recomenda que a confirmação do diagnóstico seja sempre realizada por testes provocativos de secreção do GH.

### 2.3.1 Composição Corporal na DGHA

Os efeitos biológicos do GH sobre o tecido adiposo e muscular são conhecidos há muito tempo. Exemplos clínicos destes efeitos são evidentes em estudos de antropometria e composição corporal em pacientes acromegálicos (IKKOS *et al.*, 1954; ALOIA *et al.*, 1972; BENGTSSON *et al.*, 1989) e em crianças antes e após terapia de reposição com GH (TANNER *et al.*, 1967; NOVAK *et al.*, 1972; COLLIP, *et al.*, 1973). Níveis séricos de GH cronicamente elevados, como os observados na acromegalia, estão

associados à elevação da massa magra, redução da gordura corporal e super-hidratação do tecido muscular, secundário ao aumento da água extracelular (IKKOS *et al.*, 1954; BENGTSSON *et al.*, 1989). Inversamente, crianças com deficiência de GH apresentam aumento da adiposidade, diminuição da massa magra e osteopenia (ROSENBAUM *et al.*, 1989; SAGGESE *et al.*, 1993).

Vários estudos confirmam que a DGHA cursa com aumento e alteração da distribuição da gordura corporal (DE BOER *et al.*, 1992, BINNERTS *et al.*, 1992a; ROSEN *et al.*, 1993c; SALOMON *et al.*, 1989). Com o uso da Tomografia Axial Computadorizada (TAC) (BENGTSSON *et al.*, 1993) e da Ressonância Nuclear Magnética (RNM) (SNEL *et al.*, 1995a), evidenciou-se especialmente um aumento da gordura visceral nos pacientes com DGHA.

Na última década, vários estudos abertos com longa duração (JØRGENSEN *et al.*, 1994b; BESHYAH *et al.*, 1995b; JOHANNSSON *et al.*, 1996b), e estudos duplo-cegos controlados por placebo (DE BOER *et al.*, 1996a; HANSEN *et al.*, 1995; BAUM *et al.*, 1996) confirmaram que, a terapia de reposição com GH reverte as alterações da composição corporal de pacientes com DGHA, levando a um aumento da massa magra, diminuição do tecido adiposo com elevações do volume extracelular e da massa eritrocitária. Dados de estudos com 7 e 10 anos de duração, confirmam que o GH é capaz de manter estas mudanças da composição corporal ao longo dos anos (GIBNEY *et al.*, 1999; CHRISOLIDOU *et al.*, 2000)

### 2.3.2 DMO na DGHA

Em 1972, a partir de estudos mostrando que o GH estimulava a remodelação óssea em cães, observou-se que o GH exercia um papel importante no metabolismo ósseo (HARRIS *et al.*, 1972; HEANEY *et al.*, 1972). Vários trabalhos subsequentes

estudaram os mecanismos pelos quais o GH afetava a atividade dos osteoblastos e osteoclastos. Estudos *in vitro* mostraram o efeito estimulador do GH na proliferação e diferenciação dos osteoblastos (STRACKE *et al.*, 1984; ERNST *et al.*, 1988; SLOOTWEG *et al.*, 1988). Em 1994, KASSEM e colaboradores mostraram que o GH estimulava a síntese de colágeno tipo I, fosfatase alcalina e osteocalcina, os quais são produtos de osteoblastos ativos. Apesar de receptores de GH terem sido isolados em osteoblastos em meios de cultura (NILSSON *et al.*, 1995), é sabido que alguns dos efeitos do GH sobre estas células são, na verdade, mediados pela produção autócrina e/ou parácrina de IGF-1 (ERNST *et al.*, 1988; SLOOTWEG *et al.*, 1988). Assim, o GH é responsável pela diferenciação inicial das células progenitoras em osteoblastos, enquanto seus efeitos nos estágios subsequentes de diferenciação são mediados pela produção local de IGF-1 e por alterações nos níveis das proteínas transportadoras do IGF-1 (ERNEST *et al.*, 1988).

Em adultos, vários estudos mostram uma redução da DMO em pacientes com DGHA (JOHANSSON *et al.*, 1992; KAUFMAN *et al.*, 1992; BING-YOU *et al.*, 1993; ROSÉN *et al.*, 1993). DE BOER e colaboradores (1994a) demonstraram que, em pacientes com DGHA de início na infância, a DMO continuava baixa mesmo após correção da densidade óssea para o tamanho corporal. Novos trabalhos, examinando outros parâmetros ósseos além da DMO aferida pela absorciometria por dupla emissão de raio-X (DXA), sugeriram que a resistência óssea também era diminuída nestes pacientes (SARTORIO *et al.*, 1993; HOLMES *et al.*, 1994). Em 1993, ROSEN e colaboradores (b) demonstraram um aumento na incidência de fraturas em pacientes com DGHA. Estes dados foram confirmados posteriormente no estudo de WUSTER (2000), que analisou os dados farmaco-epidemiológicos do estudo KIMS, e encontrou

uma taxa de fratura 2,7 vezes maior nos pacientes com DGHA em relação à população geral.

### 2.3.3 Força Muscular e Rendimento Físico na DGHA

Pouco se conhece sobre a real diferença entre o rendimento físico de pacientes com DGHA não tratada, em comparação à população normal. Também é incerto o quanto as alterações na composição corporal destes pacientes limitariam a desenvoltura para as atividades físicas quotidianas. CUNEO e colaboradores (1990, 1991) foram os primeiros a abordar esta questão, quando descreveram aumento da fadigabilidade da musculatura do ombro e diminuição da força do quadríceps nos indivíduos com DGHA, mesmo quando os valores eram corrigidos para a redução da massa muscular encontrada. Outro aspecto descrito foi uma diminuição, em cerca de 20%, da captação máxima de oxigênio esperada para a idade e altura, o que contribuiria para a capacidade de exercício reduzida destes pacientes. Posteriormente, NASS e colaboradores (1995), em um estudo controlado e duplo cego, confirmaram estes dados, bem como a reversibilidade dos mesmos após a reposição de GH.

Apesar da capacidade física sofrer influência de diversos fatores, vários autores demonstram que a reposição de GH, na DGHA, melhora o rendimento físico, e apontam como fator principal nesta melhora o aumento GH-dependente da massa muscular (CUNEO *et al.*, 1991; CHRISTIANSEN & JØRGENSEN, 1991; ORME *et al.*, 1992; WHITEHEAD *et al.*, 1992).

Outro ponto a ser lembrado é o efeito estimulatório do IGF-1 sobre a eritropoiese, levando a um aumento da relação massa eritrocitária/capacidade de transporte de oxigênio, o que também contribui para a melhora da capacidade de

exercício (JEPSON & MCGARY, 1972; CLAUSTRES *et al.*, 1987; MERCHAV *et al.*, 1988; CHRIST *et al.*, 1997).

#### 2.3.4 Metabolismo e Gasto Energético na DGHA

O gasto energético é bastante influenciado pela atividade metabólica muscular (CUNNINGHAM, 1980). Assim como um aumento da taxa metabólica basal é encontrado em pacientes com acromegalia (IKKOS *et al.*, 1956; O' SULLIVAN *et al.*, 1994), alguns estudos demonstram uma diminuição desta taxa na DGHA (SALOMON *et al.*, 1994).

A reposição de GH, na DGHA, leva a um aumento rápido e expressivo na taxa metabólica basal (SALOMON *et al.*, 1989; CHONG *et al.*, 1994). Apesar deste aumento dever-se em grande parte à normalização da massa magra corporal, também parece haver uma influência direta do GH no metabolismo celular (SALOMON *et al.*, 1989). Vários estudos demonstraram que a reposição de GH resulta na elevação dos níveis plasmáticos de triiodotironina (T3), estando o paciente em reposição de levotiroxina ou não (SALOMON *et al.*, 1989; BENGTSSON *et al.*, 1993; JØRGENSEN *et al.*, 1989b, 1994a). Estas observações indicam um papel regulador do GH na função tireoideana, em especial sobre a conversão periférica do hormônio tireoideano. Provavelmente, estas ações do GH contribuem para a sua ação calorigênica.

#### 2.3.5 Metabolismo das Proteínas e dos Carboidratos na DGHA

Na literatura, os estudos que analisam os efeitos do GH sobre o metabolismo das proteínas demonstram que na DGHA há uma diminuição no fluxo de aminoácidos, uma queda da oxidação e uma redução da síntese protéica (BINNERTS *et al.*, 1992b; BESHYAH *et al.*, 1993; RUSSEL-JONES *et al.*, 1993). Após o início da reposição com

GH, as maiores alterações parecem ocorrer dentro do primeiro ou segundo mês, com a taxa de síntese protéica retornando a níveis basais no decorrer do tratamento.

Quanto ao metabolismo de carboidratos, um dos achados mais constantes na DGHA é o de hiperinsulinemia, coincidindo com o aumento da gordura corporal e da circunferência da cintura (SALOMON *et al.*, 1989). A maioria dos estudos, utilizando técnicas de clampeamento hiperinsulinêmico euglicêmico, comprovaram a presença de resistência insulínica na DGHA, em associação a menores estoques de glicogênio, provavelmente por uma inibição na via de síntese desse elemento (KARNIELI *et al.*, 1993; SALOMON *et al.*, 1994; JOHANSSON *et al.*, 1995a; HEW *et al.*, 1996). Em 1993, FOWELIN e colaboradores demonstraram que a reposição de GH na DGHA levava a um aumento da resistência insulínica nas primeiras seis semanas de terapia, porém, após este prazo, o metabolismo de carboidratos retornava aos valores basais.

### 2.3.6 Metabolismo dos lipídeos e lipoproteínas na DGHA

Alguns estudos mostram que a DGHA cursa com um aumento leve nos níveis plasmáticos de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína (a) (LPa), apolipoproteína B e triglicerídeos (TG), e com diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL), mesmo quando comparamos com controles pareados (CUNEO *et al.*, 1993; ROSEN *et al.*, 1993a; DE BOER *et al.*, 1994b; GARRY *et al.*, 1996; COLAO *et al.*, 1999). Estas alterações parecem correlacionar-se com a severidade da deficiência de GH (DE BOER *et al.*, 1994b)

Segundo alguns autores, a reposição de GH na DGHA reduz em 10 a 15% o CT, LDL e apolipoproteína B, mantendo ou até elevando os níveis de HDL em 15% (WEAVER *et al.*, 1995; BESHYAH *et al.*, 1995c; CUNEO *et al.*, 1993, GARRY *et al.*, 1996). Dados recentes sugerem que parte desses efeitos benéficos do GH sobre o LDL,

possa ser mediado pelo aumento GH-induzido dos receptores de LDL e por alterações na composição da lipoproteína de muito baixa densidade (CHRIST *et al.*, 1999).

Entretanto, embora os dados sejam animadores, há estudos que relatam aumento dos níveis de Lp(a), a qual é um fator independente de risco para aterosclerose, durante a reposição de GH (EDEN *et al.*, 1993; OLIVECRONA *et al.*, 1993).

GIBNEY e colaboradores (1999) demonstraram que os efeitos benéficos do GH sobre o perfil lipídico de pacientes com DGHA permaneceram após 10 anos de tratamento com GH. Entretanto, neste estudo o tratamento não foi randomizado e o número de pacientes em acompanhamento foi pequeno.

### 2.3.7 Aspectos psicológicos na DGHA

Sintomas como humor deprimido, sensação de isolamento social e baixa energia, estão freqüentemente presentes na DGHA (McGAULEY, 1989; STABLER *et al.*, 1992), mas, por serem inespecíficos, não se distinguem tão claramente de outras doenças debilitantes como hipogonadismo, depressão ou hipotireoidismo. Entretanto, a partir da última década, estudos criteriosos e sistemáticos confirmaram uma maior prevalência desses sintomas na DGHA (ROSEN, *et al.*, 1994; BURMAN *et al.*, 1995).

Em alguns pacientes com DGHA, a terapia com GH altera os níveis plasmáticos dos metabólitos da dopamina, do polipeptídio intestinal vasoativo e do ácido homovanílico, e eleva o nível de  $\beta$ -endorfina no líquido cefalorraquidiano. Mas ainda não se sabe o quanto estes achados influenciam a melhora do humor e do bem-estar na DGHA (JOHANSSON *et al.*, 1995b; BURMAN *et al.*, 1996).

Embora as mudanças psico-sociais tenham grande relevância sobre a qualidade de vida dos pacientes com DGHA, muitos autores enfocam seus estudos sobre as



alterações físicas e metabólicas encontradas nestes indivíduos, devido ao impacto que estas alterações podem exercer sobre a mortalidade neste grupo de pacientes.

### 2.3.8 Reposição de GH na DGHA

Nos primeiros estudos, no início da década de 90, empregavam-se altas doses de GH, calculada por kg de peso corporal, a exemplo do que se fazia na reposição de GH em crianças com distúrbios de crescimento (SALOMON *et al.*, 1989, JØRGENSEN *et al.*, 1989a; DEGERBLAD *et al.*, 1990; BINNERTS *et al.*, 1992b; WHITEHEAD *et al.*, 1992; BENGTSSON *et al.*, 1993). Conseqüentemente, efeitos colaterais eram relatados com maior frequência e intensidade, especialmente os relacionados à retenção hídrica, como edema, mialgia e artralgia.

Atualmente as diretrizes da GHRS não determinam uma dose específica de reposição de GH, mas recomenda o início do tratamento com dose baixa (0,45 - 0,9 UI/dia ou 0,15 - 0,3 mg/dia), com titulação progressiva de acordo com a resposta clínica, psicológica e níveis de IGF-1 (SÖNKSEN & CHRISTIANSEN, 1998). Este esquema terapêutico tem possibilitado uma melhor adesão e eficácia do tratamento com a diminuição dos efeitos adversos (MURRAY *et al.* 1999). A experiência clínica com essa abordagem tem revelado que a dose de manutenção varia consideravelmente de pessoa para pessoa e raramente excede 3 UI/dia (1mg/dia). A dose de manutenção é tipicamente maior em mulheres jovens, quando comparadas a homens jovens e é ainda menor em pacientes mais velhos. Isto não surpreende à luz dos efeitos conhecidos da idade e do sexo sobre a secreção endógena de GH (HARTMAN, 1996).

A terapia com GH esta associada à retenção hídrica podendo levar a efeitos colaterais tais como edema, síndrome do túnel do carpo e artralgias. Estes efeitos são dose-dependentes, muitas vezes sendo necessário reduzir a dose de GH para que eles

desapareçam (SÖNKSEN & CHRISTIANSEN, 1998). Ressalta-se que a terapia de reposição com GH não está indicada em gestantes, embora estudos preliminares não tenham evidenciado problemas durante e após a gestação de mulheres com DGHA que usaram GH durante este período (WIREN *et al*, 2002).

Não há um teste padrão-ouro para monitorar o tratamento da DGHA. A monitorização tem sido feita através dos níveis IGF-1 (DRAKE *et al.*, 1998), através de testes padronizados para acessar melhora do perfil psicológico e qualidade de vida, ou mesmo através das alterações na composição corporal (BENGTSSON & JOHANNSSON, 1998). Entre estes esquemas, a aferição dos níveis de IGF-1 tem sido mais comumente utilizado e tem a vantagem de alertar quanto à ocorrência de superdosagem durante o tratamento de reposição de GH.

Em relação à frequência da aplicação, embora as diretrizes para tratamento da DGHA orientem injeções diárias de GH, AMATO e colaboradores (2000) demonstraram benefícios semelhantes aos da aplicação diária com injeções auto-administradas três vezes por semana.

Outra divergência da literatura reside na intenção de tratar todos os pacientes com DGHA ou selecionar aqueles com maior evidência clínica de deficiência deste hormônio. Esta questão foi abordada por SHALET (2000b) num artigo sobre controvérsia terapêutica. Nesta ocasião, SHALET citou o estudo de MURRAY e colaboradores (1999), onde a seleção dos pacientes com DGHA aumentou a eficácia do tratamento de reposição.

Dados epidemiológicos tem demonstrado uma relação direta entre a relação dos níveis séricos de IGF-1 e de sua principal proteína ligadora (IGFBP-3) com uma maior incidência de câncer de próstata e mama (CHAN *et al*, 1998; HANKINSON *et al.*, 1998). Este fato tem implicações no perfil de segurança do tratamento, uma vez que o

GH provoca aumento nos níveis de IGF-1. Porém, não tem sido relatado maior incidência de neoplasias *de novo* e recorrência tumoral durante tratamento com GH na DGHA em comparação à população geral (OGILVY-STUART *et al.*, 1992; SHALET *et al.*, 1997; SHALET, 2000a). As diretrizes da GHRS destacam que as mesmas recomendações para prevenção e detecção precoce de neoplasias na população em geral são válidas para os pacientes em reposição com GH. Pacientes com tumores hipofisários residuais devem ser monitorizados com frequência anual, e uma RM ou TAC deve ser obtida antes de começar a terapia com GH (SÖNKSEN & CHRISTIANSEN, 1998).

Durante a terapia de GH na DGHA não costumam ocorrer alterações nos níveis de glicemia, insulina ou peptídeo C (GIBNEY *et al.*, 1999), porém recomenda-se a monitorização da glicose sanguínea e hemoglobina glicosilada (SÖNKSEN & CHRISTIANSEN, 1998)

Finalmente, o custo é um fator que precisa ser considerado durante o tratamento com GH. Levando-se em consideração que a reposição é iniciada com baixas doses, e que a mesma é titulada já nas primeiras semanas ou meses para valores próximos à dose máxima de 1 mg/dia (3 IU/dia), chega-se a um custo médio anual ao redor de R\$ 12.000,00. Uma projeção para o tratamento de 50% dos pacientes com DGHA no Reino Unido, considerando que a incidência da doença é de 15/100.000 pessoas/ano naquele país, consumiria US\$ 1.6 milhão/ano ou 0,02% do orçamento de saúde do Reino Unido (SIMPSON & SONKSEN, 2000). Se fizermos a mesma projeção, considerando a prevalência de hipopituitarismo no Brasil semelhante à do Reino Unido, resultaria em gastos de 0,7% do orçamento de saúde do nosso país para 2003 (IBGE/Ministério da Saúde).

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 CASUÍSTICA

Entre março de 1999 e setembro de 2000, foram selecionados 18 pacientes portadores de DGHA triados da Unidade de Neuroendocrinologia do SEMPR (Tabela 2). Para inclusão no estudo, os pacientes deviam preencher os critérios diagnósticos estabelecidos pela GHRS para DGHA e deviam estar em reposição adequada dos demais hormônios hipofisários há pelo menos quatro meses. Foram excluídos pacientes com doença neoplásica em atividade, retinopatia diabética e diabetes melito descompensado no momento da triagem. Também foram excluídas pacientes grávidas e aqueles que haviam recebido terapia com GH nos 12 meses anteriores ao estudo.

Os pacientes com deficiência de GH com diagnóstico na infância foram retestados ao menos uma vez para esta deficiência segundo os critérios da GHRS. No caso dos pacientes com deficiência de GH com início na vida adulta, na presença de doença hipotálamo-hipofisária, um teste foi considerado suficiente para confirmar deficiência de GH. O teste utilizado foi o teste de hipoglicemia insulínica (0,1-0,15 U/Kg de insulina regular intravenosa - todos manifestaram sintomas de hipoglicemia e/ou níveis de glicemia menor que 50 mg/dL) com nível de corte < 3 ng/mL para o diagnóstico de deficiência de GH.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Anexo 1). O desenho do estudo foi detalhadamente explicado aos pacientes e foi obtido o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

Os pacientes (11 mulheres e 7 homens, idade média de  $40,61 \pm 11,21$  anos, tempo médio de deficiência de GH de  $10,5 \pm 10,6$  anos) foram avaliados clínica e laboratorialmente, durante o estudo, nos tempos basal e após 1 mês, 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses de tratamento de GH (Tabela 3). Em 14 pacientes, a DGHA iniciou na vida adulta (8 mulheres e 6 homens) e em 4, a DGHA teve início na infância (3 mulheres e 1 homem). Os pacientes foram orientados a não modificar seu plano dietético ou atividades físicas, ao longo dos 12 meses de acompanhamento.

A terapia de reposição foi realizada com Norditropin® 4 UI (Novo Nordisk A/S, Copenhagen, Dinamarca), na dose fixa de 0,56 UI/dia (0,186 mg/dia), através de

foi realizada nos tempos basal e 12 meses através de medidas antropométricas, pregas cutâneas (PC), bioimpedância (BIA) e DXA.

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS

PACIENTE	SEXO	IDADE	ETIOLOGIA DA DEFICIÊNCIA DE GH	INÍCIO DA DEFICIÊNCIA	TEMPO DE DEFICIÊNCIA DE GH (anos)	OUTRAS DEFICIÊNCIAS
1	F	52	Sheehan	A	11	TCG
2	F	48	Sheehan	A	24	TCG
3	F	29	Craniofaringioma	A	6	TCG
4	F	48	Prolactinoma	A	3,3	TCG
5	F	36	Tumor hipofisário não funcionante	A	8	TCG
6	F	58	Sheehan	A	11	TCG
7	F	41	Deficiência de Pit -1	I	41	T
8	F	31	Sela Vazia	I	14	TCG
9	F	36	Sheehan	A	4	TCG
10	F	54	Sheehan	A	25	TCG
11	F	23	Craniofaringioma	I	5	TCGA
12	M	42	Craniofaringioma	A		TCGA
13	M	46	Idiopática	I	20	TG
14	M	43	Traumatismo crânio-encefálico	A	3	TCG
15	M	57	Acromegalia	A	8	TCG
16	M	29	Germinoma	A	2	TCGA
17	M	37	Tu hipofisário não funcionante	A	1,6	TC
18	M	21	Prolactinoma	A	1	TG

I = Deficiência de GH de início na infância; A = Deficiência de GH de início na vida adulta, T = Deficiência de TSH; C = Deficiência de ACTH; G = Deficiência de FSH/LH; A = Deficiência de ADH.

TABELA 3 - PROTOCOLO DO ESTUDO

	BASAL	Meses				
		1	3	6	9	12
Avaliação Clínica	X	X	X	X	X	X
IMC	X					X
CA	X					X
Pregas Cutâneas	X					X
Bioimpedância	X					X
DXA	X					X
Dinamometria	X					X
US	X					X
IGF-1	X	X	X	X		X
Glicemia	X					X
Insulina	X					X
Colesterol	X					X
Triglicerídeos	X					X
HDL	X					X
T4 Total	X					X
T4 Livre	X					X
T3	X					X

IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; DXA = *dual energy X-ray absorptiometry*; US = ultra-sonografia de tecido adiposo subcutâneo abdominal em linha para mediana direita; IGF-1 = Insulin-like growth factor 1; HDL = high density lipoprotein; T4 = tiroxina; T3 = triiodotironina

### 3.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

O peso (em kg) foi aferido em uma única balança antropométrica (FILIZOLA<sup>®</sup>), aproximado em gramas, em uso de roupas leves. A estatura (em cm) foi obtida com uso de estadiômetro calibrado (TONELLI<sup>®</sup>), sendo calculada a média de três aferições. O IMC foi calculado a partir do peso dividido pelo quadrado da estatura (kg/m<sup>2</sup>).

A medida da CA foi realizada por um mesmo examinador, com uma fita métrica inelástica de 0,5 cm de largura e anotando-se o milímetro mais próximo. Para a aferição desta circunferência, o paciente, usando roupas leves, foi posicionado em pé, com os braços ao longo do corpo, o abdome relaxado e os pés unidos. O examinador colocou-se ao lado do paciente e a fita foi posicionada ao redor e ao nível da maior

extensão anterior do abdômen. A fita foi mantida rente à pele do paciente, porém sem comprimir os tecidos e com a terminação zero abaixo do valor a ser registrado. A aferição foi feita ao final de uma expiração normal. A medida foi realizada em triplicata, registrando-se a média dos três valores.

Os pacientes foram categorizados para risco cardiovascular de acordo com os valores de CA. Foram considerados com risco aumentado, os homens com  $CA \geq 94$  cm e  $< 102$  cm e mulheres com  $CA \geq 80$  cm e  $< 88$  cm, e com risco muito aumentado os homens e as mulheres com  $CA \geq 102$  cm e  $\geq 88$  cm, respectivamente (HAN *et al.*, 1995).

### 3.3 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

A aferição das PC foi realizada no lado direito do corpo do paciente, em duplicata, por um mesmo examinador, utilizando-se um adipômetro da marca Lange (Cambridge Scientific Industries, Cambridge, MD). As PC foram examinadas nas regiões tricipital, supra-iliaca, abdominal e coxa, segundo técnicas padronizadas (HARRISON *et al.*, 1991) e a porcentagem de gordura corporal foi calculada de acordo com a fórmula de JACKSON & POLLOCK (1985). O coeficiente de variação interensaio para PC foi de 5%.

A BIA foi obtida com um aparelho de impedância portátil (RJL 101-Q, Detroit, MI). As medidas foram realizadas após esvaziamento da bexiga, com o paciente em posição supina com os membros em abdução de  $30^\circ$  em relação ao corpo. Os eletrodos de corrente foram colocados logo abaixo da articulação metacarpo-falangeana, no 3º dedo da mão direita e logo abaixo do arco transversal, na porção anterior do pé direito. Os eletrodos de detecção foram colocados na porção posterior do punho direito e na porção ventral da articulação do tornozelo direito (entre os maléolos). Os pacientes receberam uma corrente entre 500 a 800  $\mu A$ , com uma frequência de 50 kHz, por exame realizado. A resistência e a reactância, expressas em ohms ( $\Omega$ ) foram anotadas. A equação de GRAY (GRAY *et al.*, 1989), foi utilizada para o cálculo de massa magra e percentual de gordura corporal. O coeficiente de variação interensaio para BIA foi de 3,5%.

A composição corporal e a DMO dos pacientes foram determinadas através da DXA com aparelho de marca Lunar DPX (Madison WI). As imagens foram adquiridas

por técnica experiente e analisadas por médico habilitado do Serviço de Densitometria do Laboratório Champagnat, Curitiba, Paraná. Para aquisição dos exames, o paciente vestiu um avental de tecido leve, sendo orientado a retirar qualquer tipo de objeto metálico.

Para obtenção da composição corporal o paciente permaneceu imóvel, na posição supina, na mesa de exame, e o escaneamento foi realizado da região superior da cabeça até os dedos dos pés. Foram determinadas a massa magra e gordura corporal total, com aproximação de 1 g, e calculados os percentuais de gordura corporal. O coeficiente de variação para a composição corporal foi de 1%. Valores de porcentagem de gordura corporal  $\geq 25\%$  em homens e  $\geq 32\%$  em mulheres foram estabelecidos como de risco para doenças ligadas à obesidade (HEYWARD & STOLARCZYK, 1996).

A DMO foi aferida em coluna lombar (CL), em colo do fêmur (CF) e em fêmur total (FT). Para a obtenção da densidade em CL o paciente deitou-se em posição supina e centralizada na mesa do densitômetro, tendo suas pernas elevadas por um coxim de sustentação de modo que o ângulo entre as pernas do paciente, do fêmur aos joelhos, mantivesse  $45^\circ$ . As mãos do paciente foram mantidas fora da área de aferição, sendo ele orientado a manter-se imóvel durante todo o exame. Para a obtenção da densidade em fêmur, o paciente deitou-se em posição supina e central na mesa do densitômetro, com os pés em um anteparo cujo centro foi alinhado com a linha mediana do corpo do paciente. Uma tira de fixação manteve o pé direito em posição para o exame enquanto uma segunda tira, colocada sobre a perna do paciente mantinha o joelho junto à mesa do densitômetro. A obtenção das imagens seguiu as orientações do manual do fabricante. O coeficiente de variação foi de 1,0 % para o corpo inteiro, 1,2 % para a CL, 1,2 % para FT e 1,5 % para o CF. A DMO calculada representa a densidade por área, expressa em  $\text{g}/\text{cm}^2$ , podendo ainda expressar a diferença em desvios-padrão em relação à média do adulto jovem (t-escore) ou em relação a pacientes saudáveis pareados para idade e sexo (z-escore). Para a DMO em CL foi considerado o valor médio das densidades obtidas nas 2ª, 3ª e 4ª vértebras.

Os diagnósticos de osteopenia e osteoporose foram estabelecidos de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) (osteopenia: -1 a -2,5 desvios-padrão da média para o adulto jovem; osteoporose: abaixo de -2,5 desvios padrão da média para o adulto jovem).



### 3.4 AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA

Os pacientes foram submetidos à US (Diasonics, modelo Gatteway), realizada por um único examinador, nos tempos basal e 12 meses, para aferição de tecido adiposo subcutâneo abdominal em LPMD, em região imediatamente superior à cicatriz umbilical. As medidas foram realizadas em duplicata utilizando-se transdutor convexo eletrônico de 7,5 MHz, com o paciente em jejum e em decúbito dorsal. A leitura foi feita diretamente das imagens congeladas na tela. A espessura subcutânea (em mm) foi considerada a medida entre a pele e a face externa do músculo reto abdominal.

### 3.5 DINAMOMETRIA

Foram realizados testes de força de mão direita (MD), mão esquerda (ME), musculatura de região escapular (ESCP), e musculatura de região dorsal (DORSO), utilizando-se dinamômetros específicos (Takei, Fit systems Inc, Calgary, Canada). Para o teste de força de preensão manual, o paciente, em pé, segurou o dinamômetro com sua mão, mantendo-o paralelo ao corpo com o mostrador em posição oposta. Mantendo o braço em sua posição, o paciente pressionou os sensores. Este teste foi realizado três vezes em cada mão, respeitando-se um minuto de descanso entre os testes e anotando-se a melhor marca obtida.

O teste de ESCP foi feito com o paciente em posição supina, as pernas ligeiramente flexionadas e afastadas, de modo que os pés se mantivessem na linha dos ombros, segurando os sensores com os braços flexionados e paralelos ao chão, e mantendo os punhos em rotação externa. Os sensores manuais foram tracionados para atingir sua capacidade máxima no movimento. Após duas tentativas, respeitando-se o intervalo de 1 minuto, anotou-se o maior valor obtido.

O teste de força para DORSO foi realizado com o paciente posicionado sobre a plataforma do aparelho, com os joelhos estendidos, e com a cabeça e o tronco ereto. O paciente segurou a barra manual com as mãos e tracionou-a para cima, fazendo extensão da coluna. Este teste foi realizado duas vezes, com um minuto de intervalo entre os testes, e anotando-se a melhor marca obtida.

### 3.6 DOSAGENS LABORATORIAIS

As coletas de sangue foram realizadas pela manhã, após 8 horas de jejum, com separação do soro, o qual foi armazenado em freezer a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

As dosagens de IGF-1 foram feitas através de ensaio radioimunométrico (IRMA- DSL 5600 ACTIVE, Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas) após extração e neutralização. Os coeficientes de variação intra e interensaio, de acordo com o fabricante, foram de até 3,4 e 9,6% respectivamente. O limite de detecção foi de 0,80 ng/mL. Os valores normais por faixa etária assim como os valores de desvio-padrão foram os estabelecidos pelo fabricante (Anexo 3).

Os seguintes exames laboratoriais, seguindo-se os critérios de coleta preconizados, também foram realizados:

- Glicemia: método enzimático, Glucose Hexokinase II (ADVIA 1650, Bayer Corporation, Tarryton, NY);
- Insulina: método de imunoensaio enzimático de micropartículas (MEIA - AxSYN Insulina- N°2001-20, Abbot Laboratories, Minato-ku, Tokyo);
- CT: método colorimétrico enzimático (SERA PARK- Cholesterol, Bayer Corporation, Tarryton, NY);
- TG: método colorimétrico enzimático (SERA PARK- Triglycerides, Bayer Corporation, Tarryton, NY);
- HDL: método enzimático (HDL-C Plus, Roche Diagnostics GmbH, D-68298, Mannheim);
- LDL: os valores foram calculados através da fórmula de Friedewald:  $\text{LDL} = \text{CT} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$ ;
- T4 T: método de imunoensaio de fluorescência polarizada (FPIA - AxSYM T4 TOTAL 7A55XX, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL);
- T4 L: método de imunoensaio enzimático de micropartículas (MEIA – AxSYM 7A54XX, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL);
- T3: método de imunoensaio enzimático de micropartículas (MEIA – AxSYM T3 TOTAL 7A52XX, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL).

Valores de glicemia de jejum acima de 110 mg/dL foram considerados alterados, de acordo com os critérios da *American Diabetes Association* (2003).

A resistência insulínica foi estimada através do *Homeostasis Model Assessment (HOMA)*, de acordo com a equação proposta por MATTHEWS e

colaboradores (1985):  $\text{HOMA-IR} = \text{insulina } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicemia } (\text{mMol/L}) / 22,5$ . Foram considerados portadores de resistência insulínica os pacientes com HOMA-IR maior ou igual a 2,5 de acordo com BONORA, *et al.*, (1998) e HREBICEK *et al.*, (2002).

As alterações no perfil lipídico foram analisadas de acordo com os critérios do *III National Cholesterol Education Program* (2001), considerando-se valores de risco  $\text{CT} \geq 200 \text{ mg/dL}$ ,  $\text{LDL} \geq 130 \text{ mg/dL}$ ,  $\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$  e  $\text{HDL} < 40 \text{ mg/dL}$ .

### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados coletados, digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®) foram conferidos através de aplicação de filtros e avaliação de consistência. Posteriormente os dados foram exportados para o programa de estatística Statistica®.

As variáveis selecionadas para análise estatística foram inicialmente submetidas a avaliação de sua distribuição através de Testes de Normalidade, Coeficiente de Variação e Análise de Histogramas. Para os Testes de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefor e Shapiro Wilks, a distribuição foi considerada assimétrica com valores de  $p < 0,05$ . Em relação ao coeficiente de variação, a distribuição foi considerada assimétrica com valores superiores a 50%. Cada variável foi também inspecionada individualmente através da visualização de histogramas em relação ao padrão de sua distribuição. Os dados de distribuição normal são apresentados através de médias e dois desvios padrão. Os dados de distribuição assimétrica são apresentados através de medianas, valores mínimo e máximo. Para todos foram utilizados os testes bicaudais, considerando que as diferenças poderiam estar distribuídas para ambos os lados da curva, com nível de significância mínimo de 5%.

Para avaliar as diferenças entre as variáveis contínuas de distribuição simétrica constituídas pelas medidas realizadas no grupo estudado nos momentos basal e aos 12 meses, foi utilizado o Teste *t* de Student para amostra dependente. Para as variáveis contínuas de distribuição assimétrica foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para avaliar as possíveis diferenças entre as variáveis categóricas, foi aplicado o Teste Exato de Fisher.

A amostra foi estimada considerando um erro de tipo I máximo de 5% (alfa) e erro do tipo II máximo de 10%.

Correlações entre as diferentes variáveis foram analisadas e foi determinado o coeficiente de Pearson, utilizando-se o programa *Microcal Origin* versão 5.0 (*Microcal Software, Inc, Northampton, MA, EUA*).

Para as análises entre o período basal e 12 meses, em relação à densitometria, elegeu-se os valores em  $\text{g/cm}^2$  e para as análises de gordura corporal e massa magra optou-se pelos valores obtidos em porcentagem pela DXA.

O nível de significância estabelecido foi  $p \leq 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

### 4.1 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DA COMPOSIÇÃO CORPORAL DOS PACIENTES COM DGHA ANTES DO TRATAMENTO COM 0,56 UI/DIA DE GH

Os índices antropométricos e os dados de composição corporal dos pacientes estudados são apresentados na Tabela 4. Os pacientes com DGHA apresentaram IMC de  $28,21 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup>, CA de  $95,4 \pm 10,9$  cm e porcentagem da gordura corporal de  $34,25 \pm 10,3\%$  pela DXA.

Entre os pacientes do sexo masculino, 28,5% (2/7) apresentaram CA  $\geq 94$  cm e  $< 102$  cm, e 42,8% (3/7) apresentaram CA  $\geq 102$  cm. No grupo feminino, 18,8% (2/11) apresentaram CA entre 80-88 cm e 72,7% (8/11), CA  $\geq 88$  cm. Os homens apresentaram menor quantidade de gordura corporal (Corpo total,  $p < 0,001$ ; Braços,  $p < 0,001$ ; Pernas,  $p < 0,001$ ; Tronco,  $p < 0,001$ ) e maior quantidade de massa magra (Corpo total,  $p < 0,001$ ; Braços,  $p < 0,001$ ; Pernas,  $p < 0,001$ ; Tronco,  $p = 0,001$ ) do que as mulheres em todos os sítios avaliados (Tabela 4). Cerca de 57% (4/7) dos homens tinham gordura corporal  $> 25\%$ , e cerca de 82% (9/11) das mulheres tinham valores  $> 32\%$ .

As DMO foram de  $1,104 \pm 0,21$  g/cm<sup>2</sup> na CL,  $0,900 \pm 0,16$  g/cm<sup>2</sup> no FT e de  $0,881 \pm 0,13$  g/cm<sup>2</sup> no CF. Dos pacientes analisados, osteopenia foi diagnosticada na CL em 11,7% (2/10 mulheres), no FT em 26,6% (3 mulheres e 1 homem) e no CF em 37,5% dos casos (6 mulheres e 1 homem), enquanto osteoporose foi diagnosticada na CL em 23,5% (3 mulheres e 1 homem), no FT em 13,3% (1 mulher e 1 homem) e no CF em 12,5% dos casos (1 mulher e 1 homem) (Tabela 4, Anexo 4). A DMO no CF foi maior nos homens com relação às mulheres ( $p = 0,009$ ), sendo que nos outros sítios não foram encontradas diferenças significativas (Tabela 4, Anexo 4).

Não houve diferença quanto ao tempo de deficiência de GH entre homens e mulheres. Ao dividir-se o grupo quanto à época de início da deficiência de GH, não foram observadas diferenças na composição corporal, embora a amostra de apenas 4 pacientes com deficiência de início na infância tenha limitado esta análise (poder de teste de 52%).

TABELA 4 - ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS E COMPOSIÇÃO CORPORAL DOS PACIENTES COM DGHA ANTES DO TRATAMENTO

	FEMININO (n=11)	MASCULINO (n=7)	TOTAL (n=18)
Idade (anos)	41,4 ± 11,3	39,2 ± 11,7	40,6 ± 11,2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,5 ± 5,2	27,6 ± 4,0	28,2 ± 4,6
CA (cm)	92,6 ± 10,8	98,4 ± 10,7	95,4 ± 10,9
PC (%)	36,9 ± 4,7	25,9 ± 8,0 **	32,2 ± 8,2
BIA (%)	42,8 ± 7,9	25,5 ± 4,5 ***	34,8 ± 9,6
MG total (%)	40,3 ± 6,9	24,5 ± 7,0 ***	34,2 ± 10,3
MG MMSS (%)	40,7 ± 9,5	19,1 ± 7,9 ***	32,3 ± 12,5
MG MMII (%)	42,4 ± 8,3	25,3 ± 8,3 ***	35,7 ± 11,7
MG tronco (%)	41,8 ± 7,1	27,2 ± 6,4 ***	36,1 ± 9,9
US (mm)	26,2 ± 5,7	20,7 ± 5,0 **	24,1 ± 6,1
MM total (kg)	35,43 ± 8,4	58,34 ± 14 ***	44,35 ± 15,5
MM MMSS (kg)	3,53 ± 1,2	6,55 ± 1,3 ***	4,71 ± 1,9
MM MMII (kg)	11,87 ± 3,2	20,01 ± 4,9 ***	15,03 ± 5,6
MM tronco (kg)	17,64 ± 3,9	27,90 ± 7,5 **	21,64 ± 7,4
CL (g/cm <sup>2</sup> )	1,022 ± 0,18	1,263 ± 0,19	1,104 ± 0,21
FT (g/cm <sup>2</sup> )	0,864 ± 0,08	0,965 ± 0,19	0,901 ± 0,16
CF (g/cm <sup>2</sup> )	0,807 ± 0,07	1,027 ± 0,19 **	0,881 ± 0,13
CL (z-escore)	-1,09 ± 1,4	0,16 ± 1,5	-0,64 ± 1,5
FT (z-escore)	-0,85 ± 0,6	-0,38 ± 1,5	-0,79 ± 1,0
CF (z-escore)	-1,04 ± 0,4	-0,09 ± 1,5	-0,71 ± 1,1
CL (t-escore)	-1,48 ± 1,5	0,16 ± 1,6	-0,92 ± 1,7
FT (t-escore)	-1,11 ± 0,6	-0,51 ± 1,7	-1,22 ± 0,8
CF (t-escore)	-1,43 ± 0,6	-0,31 ± 1,5	-1,08 ± 1,1

IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; PC = pregas cutâneas; BIA = bioimpedância; MG = massa gorda; MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores; US = ultra-sonografia de tecido adiposo subcutâneo abdominal em linha para mediana direita; MM = massa magra; CL = densitometria mineral óssea da segunda a quarta vértebra lombar; FT = densitometria mineral óssea do fêmur total; CF = densitometria mineral óssea do colo do fêmur.

\*\* p < 0,01 vs feminino

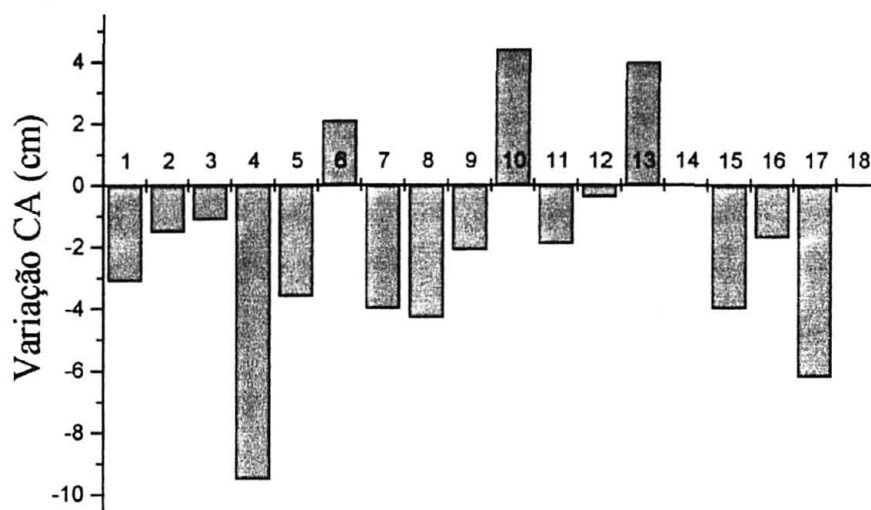
\*\*\* p < 0,001 vs feminino

## 4.2 AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM DGHA APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA

### 4.2.1 Avaliação Antropométrica

Após 12 meses de tratamento, não houve alteração no IMC dos pacientes. Encontrou-se redução dos valores médios de CA na população estudada ( $p = 0,03$ ). Individualmente, 9/11 mulheres e 4/7 homens tiveram redução de CA (Gráfico 1). Um dos 5 homens com CA inicial entre 94 - 102 cm teve redução da CA para valor < 94 cm, enquanto que 2 de 10 mulheres com CA inicial entre 80 - 88 cm tiveram redução para valores < que 80 cm.

GRÁFICO 1 - VARIAÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL NOS PACIENTES COM DGHA  
APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA  
(Números 1-11 = Feminino, Números 12-18 = Masculino)



#### 4.2.2 Avaliação da Gordura Corporal

Na população estudada, observou-se diminuição na porcentagem de gordura dos membros superiores ( $p = 0,002$ ), membros inferiores ( $p = 0,001$ ) e de corpo total ( $p = 0,004$ ) (Tabela 5, Gráfico 2 e 3). Embora a gordura de tronco não tenha variado significativamente no grupo após o tratamento, 67% (12/18) dos pacientes apresentaram redução da porcentagem de gordura nesta região variando entre 0,9 a 8,7% (Gráfico 2). No grupo feminino houve redução das porcentagens de gordura corporal total ( $p = 0,04$ ), membros superiores ( $p=0,01$ ) e membros inferiores ( $p=0,04$ ), enquanto os homens apresentaram redução apenas nos membros inferiores ( $p=0,01$ ).

Não foram encontradas diferenças entre os valores pré e pós-tratamento no percentual de gordura corporal aferidos pelas PC, pela BIO e pela US.

TABELA 5 - ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS E QUANTIDADE DE GORDURA CORPORAL EM PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56UI/DIA

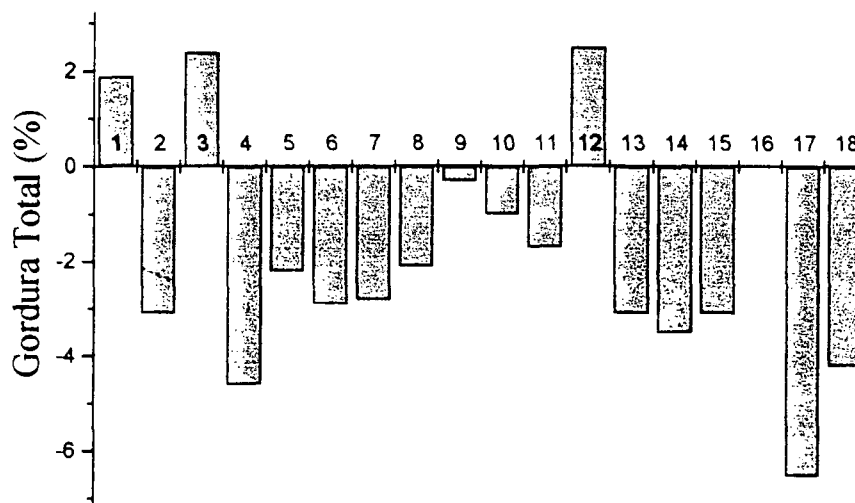
	PACIENTES					
	FEMININO (n=11)		MASCULINO (n=7)		TOTAL (n=18)	
	BASAL	12 M	BASAL	12 M	BASAL	12 M
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,5 ± 5,2	28,6 ± 4,8	27,6 ± 4	27,3 ± 3,7	28,2 ± 4,6	28,1 ± 4,4
CA (cm)	92,6 ± 10,8	90,4 ± 10	98,4 ± 10,7	99,1 ± 9,4	95,4 ± 10,9	93,5 ± 10,4 *
PC (%)	36,9 ± 4,7	38,2 ± 5,8	25,9 ± 8	24,3 ± 7,5	32,2 ± 8,2	32,5 ± 9,4
BIA (%)	42,8 ± 7,9	40,2 ± 6,5	25,5 ± 4,5	24,4 ± 4,4	34,8 ± 9,6	33,7 ± 9,8
MG total (%)	40,3 ± 6,9	38,8 ± 5,6 *	24,5 ± 7	22,2 ± 6,2	34,2 ± 10,3	32,3 ± 10,1 **
MG MMSS (%)	40,7 ± 9,5	37,7 ± 9,2 *	19,1 ± 7,9	16,7 ± 6,7	32,3 ± 13,8	29,5 ± 13,2 **
MG MMII (%)	42,4 ± 8,3	41,0 ± 7,3 *	25,3 ± 8,3	22,2 ± 7,6 *	35,7 ± 11,7	33,7 ± 11,8 **
MG tronco (%)	41,8 ± 7,1	40,7 ± 5,1	27,2 ± 6,4	24,7 ± 5,0	36,1 ± 9,9	34,4 ± 9,3
MM total (kg)	35,43 ± 8,4	36,28 ± 7,5	58,34 ± 4,0	60,30 ± 13,3	44,34 ± 15,6	45,62 ± 15,5 *
MM MMSS (kg)	3,53 ± 1,2	3,61 ± 1,1	6,55 ± 1,4	6,61 ± 1,6	4,70 ± 1,9	4,78 ± 1,9
MM MMII (kg)	11,87 ± 3,2	12,07 ± 2,7	20,00 ± 4,9	20,42 ± 4,9 *	15,03 ± 5,6	15,32 ± 5,5
MM tronco (kg)	17,64 ± 3,9	18,26 ± 3,6	27,90 ± 7,5	29,34 ± 6,5	21,63 ± 7,4	22,58 ± 7,3 *
US (mm)	26,2 ± 5,7	25,5 ± 5	20,7 ± 5	17,8 ± 2,7	24,1 ± 6,1	23,1 ± 5,7

IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; PC= pregas cutâneas; BIA = bioimpedância; MG = massa gorda; MM = massa magra; MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores; US = ultrasonografia de tecido adiposo subcutâneo em região abdominal.

\* p < 0,05 vs basal

\*\* p < 0,01 vs basal

GRÁFICO 2 - VARIAÇÃO DA GORDURA AFERIDA PELA DXA EM CORPO TOTAL, MEMBROS SUPERIORES, MEMBROS INFERIORES E TRONCO NOS PACIENTES COM DGHA APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA  
(Números 1-11 = Feminino, Números 12-18 = Masculino)





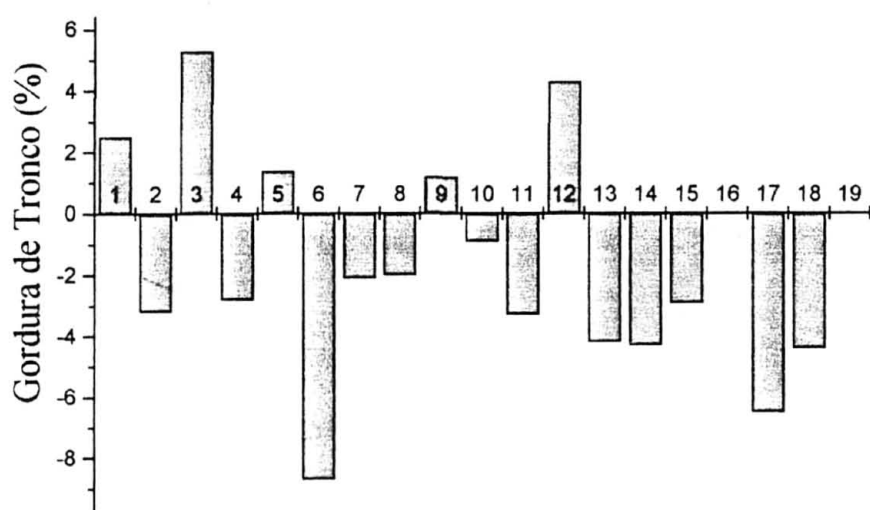
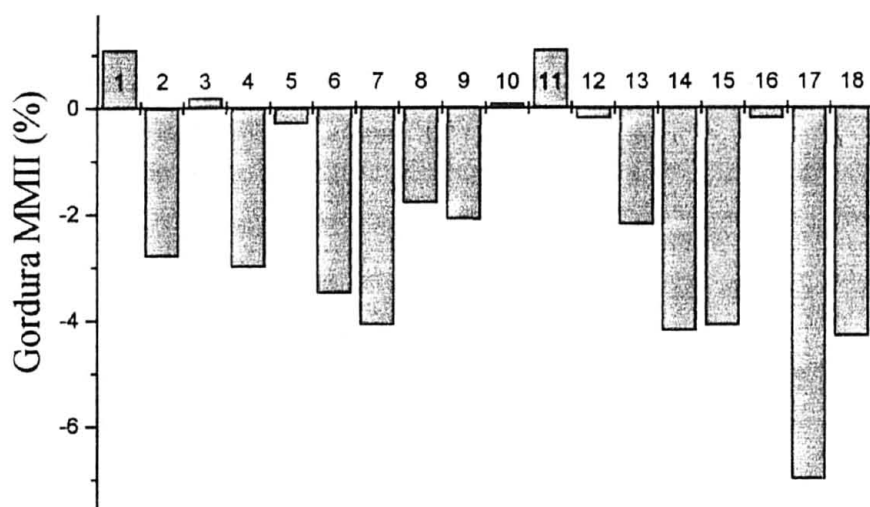
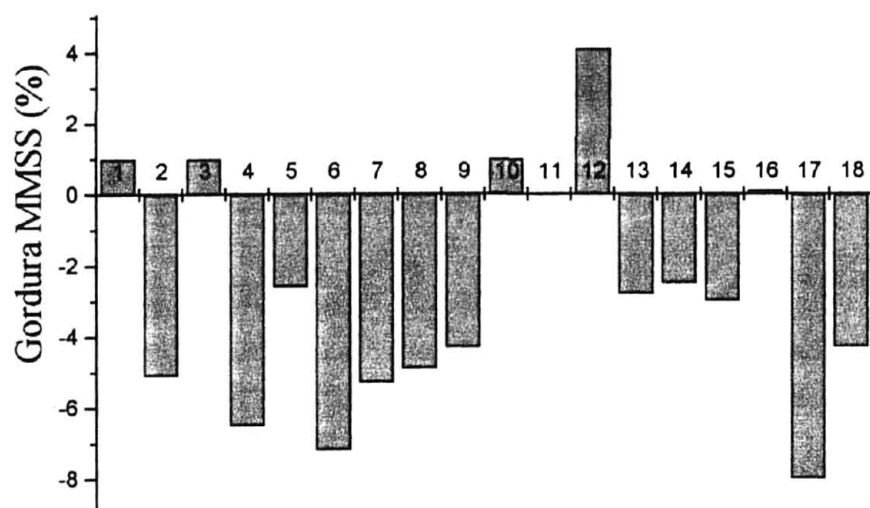
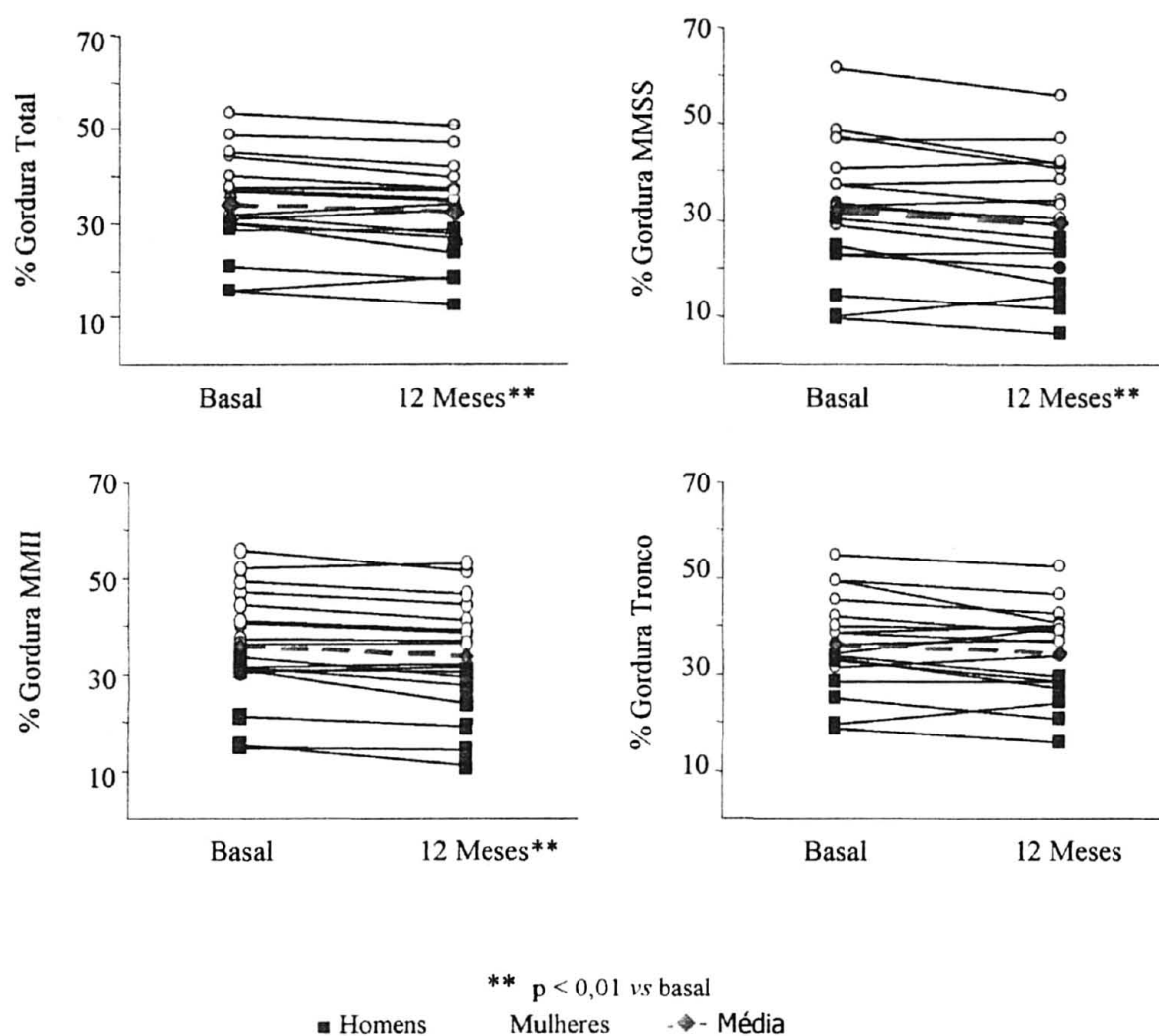


GRÁFICO 3 - PORCENTAGENS DE GORDURA CORPORAL TOTAL, DE MEMBROS SUPERIORES, DE MEMBROS INFERIORES E DE TRONCO, AVALIADAS PELA DXA, NOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA



#### 4.2.3 Avaliação da Massa Magra

Após 12 meses de reposição de GH, houve aumento na quantidade de massa magra total ( $p = 0,02$ ) e no segmento de tronco ( $p = 0,01$ ). Entretanto, tal diferença não se manteve quando analisamos os pacientes do sexo feminino e masculino separadamente (Tabela 6, Gráfico 4).

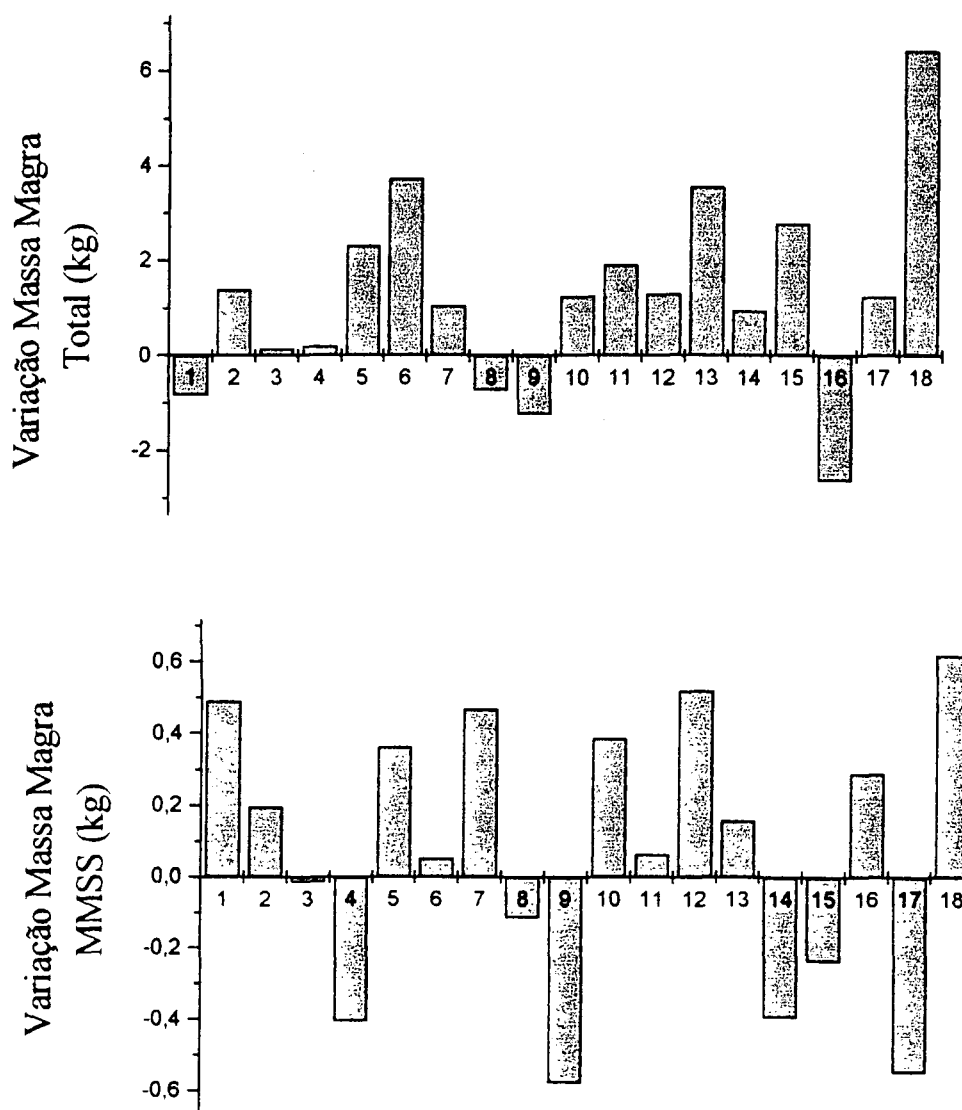
TABELA 6 - QUANTIDADE DE MASSA MAGRA AFERIDA PELA DXA NOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA

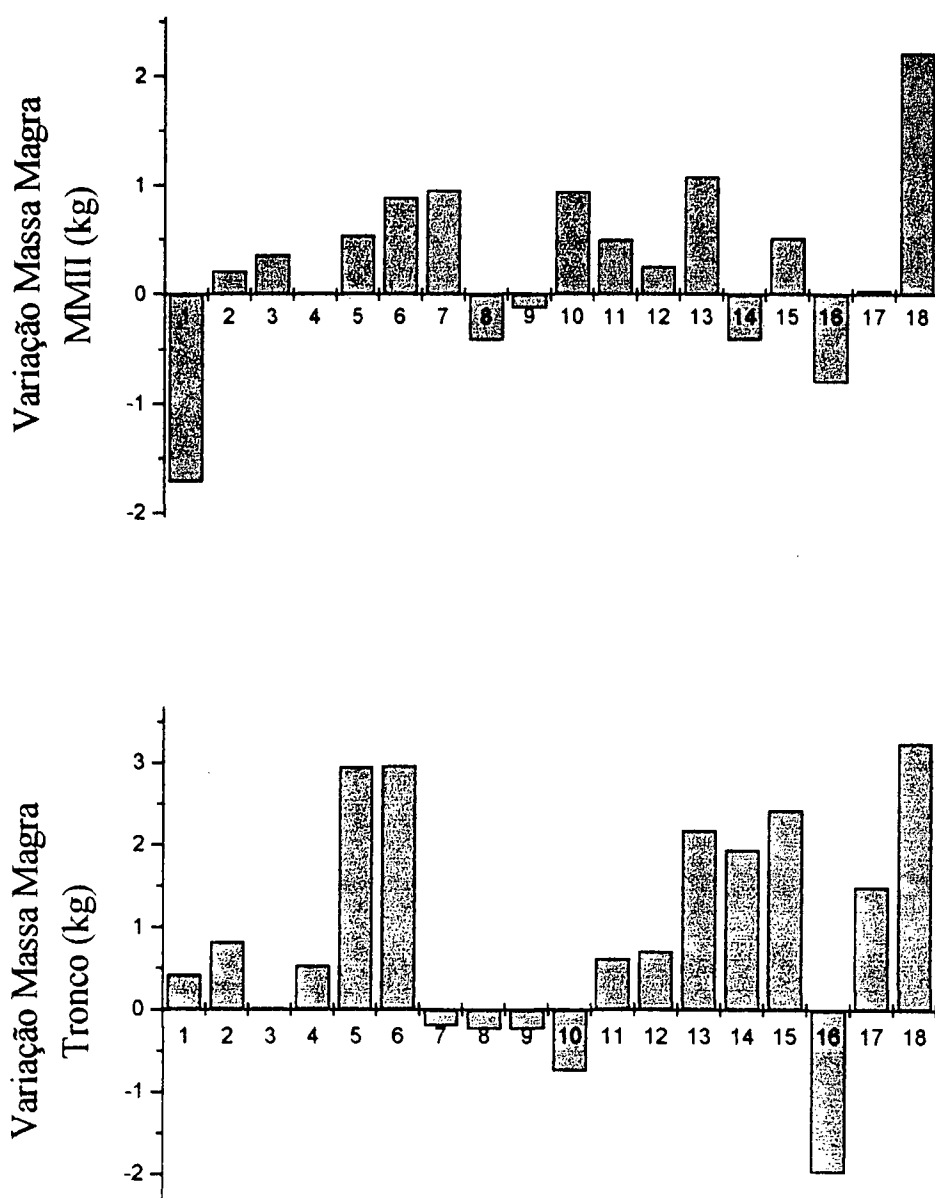
	FEMININO (n=11)		MASCULINO (n=7)		TOTAL (n=18)	
	BASAL	12 M	BASAL	12 M	BASAL	12 M
MM total (kg)	35,43 ± 8,4	36,28 ± 7,5	58,34 ± 14,0	60,30 ± 13,3	44,34 ± 15,5	45,62 ± 15,5 *
MM MMSS (kg)	3,53 ± 1,2	3,61 ± 1,0	6,55 ± 1,3	6,61 ± 1,5	4,70 ± 1,9	4,78 ± 1,9
MM MMII (kg)	11,87 ± 3,2	12,07 ± 2,7	20,00 ± 4,9	20,42 ± 4,9	15,03 ± 5,6	15,32 ± 5,5
MM tronco (kg)	17,64 ± 3,9	18,28 ± 3,6	27,90 ± 7,5	29,34 ± 6,5	21,63 ± 7,4	22,58 ± 7,3 *

MM = massa magra; MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores

\*  $p < 0,05$  vs basal

GRÁFICO 4 - VARIAÇÃO DA MASSA MAGRA AFERIDA PELA DXA EM CORPO TOTAL, MEMBROS SUPERIORES, MEMBROS INFERIORES E TRONCO NOS PACIENTES COM DGHA APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA  
(Números 1-11 = Feminino, Números 12-18 = Masculino)





#### 4.2.4 Avaliação da DMO

A análise da DMO é apresentada na Tabela 7. No grupo estudado houve aumento da DMO em CL ( $p = 0,009$ ), FT ( $p = 0,001$ ) e CF ( $p = 0,05$ ).

As maiores variações foram encontradas no sexo feminino (CL,  $p = 0,02$ ; FT,  $p < 0,01$ ). Nos homens, não foi encontrada variação significativa na DMO após o tratamento (Gráfico 5).

Todos, exceto 2 pacientes, tiveram aumento da DMO em CL, sendo que em 45% (8/18) dos casos esta elevação foi superior a variação esperada pelo método. No CF, 13 pacientes analisados tiveram aumento da DMO, sendo que em 60% (9/15) a variação foi

significativa. Também no FT apenas 2 pacientes não tiveram aumento da DMO, sendo que a variação foi superior a esperada pelo método em 72% (10/14) dos pacientes.

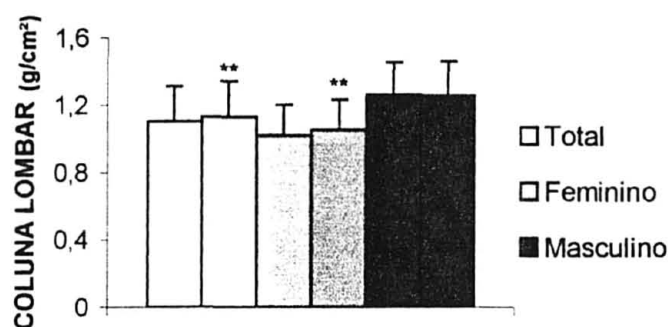
TABELA 7 - DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR, FÊMUR TOTAL E COLO DO FÊMUR NOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA

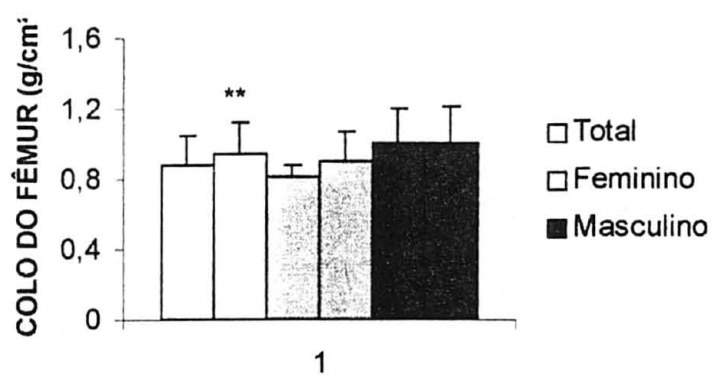
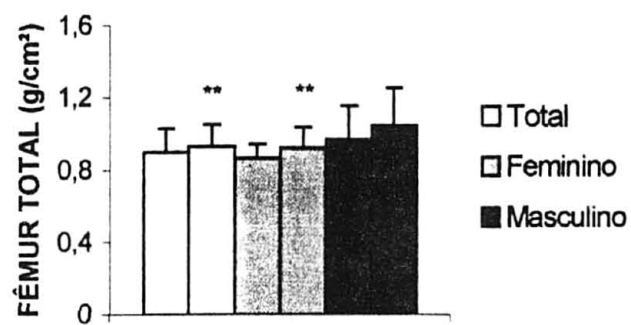
	FEMININO (n=11)		MASCULINO (n=7)		TOTAL (n=18)	
	BASAL	12 M	BASAL	12 M	BASAL	12 M
CL (g/cm <sup>2</sup> )	1,022 ± 0,18	1,054 ± 0,18 **	1,263 ± 0,19	1,259 ± 0,20	1,104 ± 0,21	1,131 ± 0,21 **
FT (g/cm <sup>2</sup> )	0,864 ± 0,08	0,922 ± 0,11 **	0,965 ± 0,19	1,045 ± 0,21	0,900 ± 0,13	0,929 ± 0,12 **
CF (g/cm <sup>2</sup> )	0,807 ± 0,07	0,906 ± 0,16	1,027 ± 0,19	1,018 ± 0,16	0,881 ± 0,16	0,937 ± 0,18 **
CL (z-escore)	-1,09 ± 1,4	-0,81 ± 1,3	0,16 ± 1,5	0,28 ± 1,6	-0,64 ± 1,5	-0,40 ± 1,4
FT (z-escore)	-0,85 ± 0,6	-0,44 ± 0,9	-0,38 ± 1,5	-0,06 ± 1,6	-0,79 ± 1,0	-0,57 ± 0,9
CF (z-escore)	-1,04 ± 0,4	-0,58 ± 0,9	-0,09 ± 1,5	-0,01 ± 1,5	-0,71 ± 1,1	-0,48 ± 1,1
CL (t-escore)	-1,48 ± 1,5	-1,21 ± 1,5	0,16 ± 1,6	0,15 ± 1,7	-0,92 ± 1,7	-0,70 ± 1,6
FT (t-escore)	-1,11 ± 0,6	-0,69 ± 1,0	-0,51 ± 1,7	-0,70 ± 1,6	-1,22 ± 0,8	-1,05 ± 0,8
CF (t-escore)	-1,43 ± 0,6	-0,99 ± 1,1	-0,31 ± 1,5	-0,40 ± 1,5	-1,08 ± 1,1	-0,90 ± 1,2

CL = coluna lombar; FT = fêmur total; CF = colo do fêmur.

\*\* p < 0,01 vs basal

GRÁFICO 5 - VARIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR, FÊMUR TOTAL E COLO DO FÊMUR, NOS PACIENTES COM DGHA APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA





\* \*  $p < 0,01$  vs basal

#### 4.2.5 Avaliação da Ultra-Sonografia

Não houve mudança na espessura de tecido subcutâneo abdominal no período de tratamento.

#### 4.2.6 Avaliação da Força Muscular

Observou-se aumento da força muscular de MD nas mulheres com DGHA ( $p = 0,04$ ) (Tabela 8). Não foram encontradas outras variações significativas pela dinamometria.

TABELA 8 - DINAMOMETRIA EM DIVERSOS GRUPOS MUSCULARES NOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA

	PACIENTES					
	FEMININO (n=11)		MASCULINO (n=7)		TOTAL (n=18)	
	BASAL	12 M	BASAL	12 M	BASAL	12 M
MD (kg/f)	13,3 ± 4,2	17,3 ± 8,6 *	36,5 ± 17	38,0 ± 13,4	23,0 ± 15,9	25,8 ± 14,8
ME (kg/f)	15,0 ± 6,3	16,4 ± 8,9	36,7 ± 14,8	39,0 ± 10,1	23,4 ± 14,8	25,2 ± 14,3
DORSO (kg/f)	42,7 ± 23,8	47,3 ± 22,9	108,2 ± 30,8	106,0 ± 17,1	64,5 ± 40,1	68,0 ± 35,6
ESCP (kg/f)	13,7 ± 4,4	13,5 ± 8,4	33,4 ± 10,8	36,2 ± 11	21,3 ± 12,2	22,3 ± 14,0

MD = mão direita; ME = mão esquerda; DORSO = musculatura de região dorsal; ESCAP = musculatura de região escapular.

\*  $P < 0,05$  vs basal

#### 4.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL DOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA

Os dados laboratoriais pré e pós-tratamento são apresentados na Tabela 9. Observou-se que 65% dos pacientes (4/6 homens e 7/11 mulheres) apresentaram níveis basais de IGF-1 abaixo da faixa de normalidade preconizada para a idade segundo o ensaio utilizado. Após o tratamento, os níveis de IGF-1 foram iguais ou maiores do que a mediana da faixa de referência para a idade em 42,8% (3/7) das mulheres e em 50% (2/4) dos homens (Tabela 10, Anexos 3 e 4). O Gráfico 6 ilustra a variação dos níveis de IGF-1 em cada um dos pacientes estudados.

TABELA 9 - AVALIAÇÃO LABORATORIAL DOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA

	FEMININO (n=11)		MASCULINO (n=7)		TOTAL (n=18)	
	BASAL	12 M	BASAL	12 M	BASAL	12 M
IGF-1	61,3 ± 60,1	123,0 ± 106,6	101,3 ± 82,9	153,3 ± 184,7	42,5 ± 70,4	140,8 ± 134,1
GLICEMIA	83,3 ± 7,8	83,8 ± 10,4	78,3 ± 11,4	85,7 ± 12,9	81,4 ± 9,4	84,5 ± 11,1
INSULINA	10,8 ± 4,6	17,9 ± 13,6	7,8 ± 2,6	9,4 ± 5,2	10,1 ± 4,2	15,3 ± 12,1 *
HOMA-IR	2,2 ± 1,1	3,6 ± 2,6 *	1,5 ± 0,6	2,0 ± 1,1	1,93 ± 0,99	3,14 ± 2,34 *
CT	220,7 ± 34,2	209,0 ± 40,4	228,2 ± 57,9	187,0 ± 56,9	228,3 ± 66,4	201,6 ± 45,7
LDL-C	154,6 ± 43,3	138,6 ± 33	158,5 ± 45,4	107,5 ± 51,6	156,1 ± 42,8	127,5 ± 41,6 *
TRIGLICERÍDEOS	123,1 ± 50,9	108,2 ± 41,6	145,5 ± 130	80,8 ± 32,8	131,8 ± 87,3	98,4 ± 39,7
HDL-C	46,4 ± 9,3	47,4 ± 11,4	41,2 ± 8,1	44,4 ± 4,1	44,6 ± 7,7	46,4 ± 9,5
T4 T	10,2 ± 2,5	8,7 ± 2,5	7,9 ± 1,6	9,4 ± 2,2	9,6 ± 2,5	8,6 ± 2,4
T4 L	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3	0,9 ± 0,3	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,3
T3	106,7 ± 20,6	105,5 ± 27,3	99,2 ± 14,5	101,4 ± 22,4	103,3 ± 18,4	103,8 ± 24,7

IGF-1 (referência: ANEXO 3); GLICEMIA, (referência: 70-110 mg/dL); INSULINA, (referência: 5-20 uUI/mL); HOMA-IR, (referência: < 2,5); CT, (referência: <200 mg/dL); LDL, (referência: < 130 mg/dL); TRIGLICERÍDEOS, (referência: <150 mg/dL); HDL-C, (referência: > 40 mg/dL); T4T, (referência: 4-11 ug/dL); T4L, (referência: 0,7-1,5 ng/dL); T3, (referência: 75-220 ng/dl).

\*  $p \leq 0,05$  vs basal

TABELA 10 - IGF-1 DOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA

PACIENTE	IGF-1 BASAL	IGF-1 12 MESES
1	NORMAL	NORMAL
2	NORMAL	NORMAL
3	BAIXO	BAIXO
4	BAIXO	NORMAL
5	BAIXO	NORMAL
6	NORMAL	NORMAL
7	NORMAL	BAIXO
8	BAIXO	BAIXO
9	BAIXO	BAIXO
10	BAIXO	BAIXO
11	BAIXO	NORMAL
12	NORMAL	BAIXO
13	BAIXO	BAIXO
14	NORMAL	BAIXO
15	BAIXO	NORMAL
16	BAIXO	-
17	NORMAL	NORMAL
18	BAIXO	NORMAL



Nenhum paciente apresentava intolerância a glicose ou diabetes melito na avaliação basal. Não houve mudança significativa nos níveis de glicemia com o uso do GH. Os níveis de insulina basais eram normais em todos os pacientes, sendo que ocorreu aumento significativo após os 12 meses de tratamento com GH ( $p=0,05$ ) (Tabela 9). A variação do HOMA-IR foi significativa no período do estudo ( $p=0,02$ ). Na avaliação basal, o índice de HOMA-IR era  $> 2,5$  em 11% (2/18) dos pacientes, sendo que após o tratamento 50% (8/16) do grupo apresentou valores  $> 2,5$  (Gráfico 7).

Em relação ao CT, 67% dos pacientes (5/7 homens e 7/11 mulheres) apresentavam níveis séricos basais  $\geq 200$  mg/dL, e destes, 42% (3/5 homens e 2/7 mulheres) atingiram níveis  $< 200$  mg/dL após o tratamento (Gráfico 8). Entretanto, os níveis médios de CT não mudaram significativamente com o tratamento.

Na avaliação inicial, 83% dos pacientes (6/7 homens e 9/11 mulheres) apresentavam LDL  $\geq 130$  mg/dL, observando-se redução para valores  $< 130$  mg/dL em 69% dos casos (4/5 homens e 5/8 mulheres) após o tratamento (Gráfico 8 e 9). Houve redução significativa dos níveis séricos de LDL durante o estudo ( $p=0,05$ ) (Gráfico 7). Somente 16,6% dos pacientes (3/18) tinham valores de TG  $\geq 150$  mg/dL, enquanto valores de HDL  $< 40$  mg/dL foram encontrados em 44,4% (8/18) dos casos. Não se observou variação significativa nestes parâmetros com o tratamento (Gráfico 8). Os níveis de hormônios tireoideanos eram normais em todos os pacientes, e seus níveis não variaram significativamente.

GRÁFICO 6 - VARIAÇÃO DO IGF-1 NOS PACIENTES DO SEXO FEMININO E MASCULINO COM DGHA APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA (Feminino -  $n=11$  - Masculino -  $n=6$ )

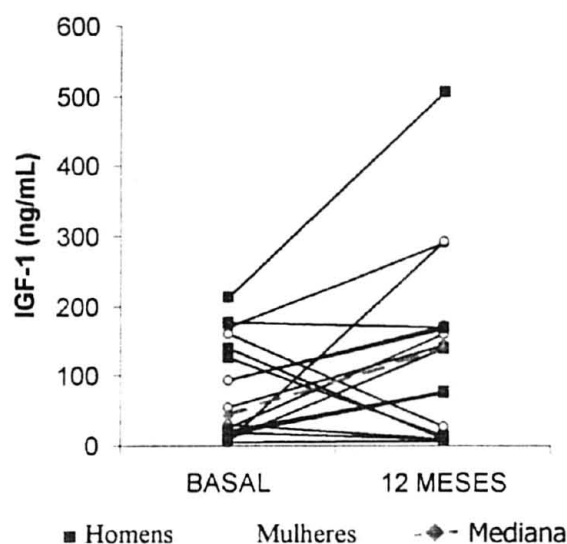


GRÁFICO 7 - INDÍCES DE HOMA DOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA

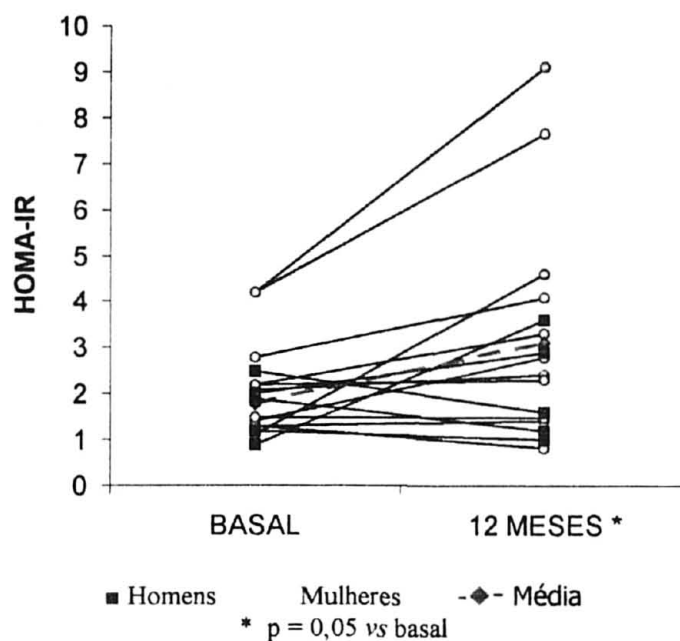
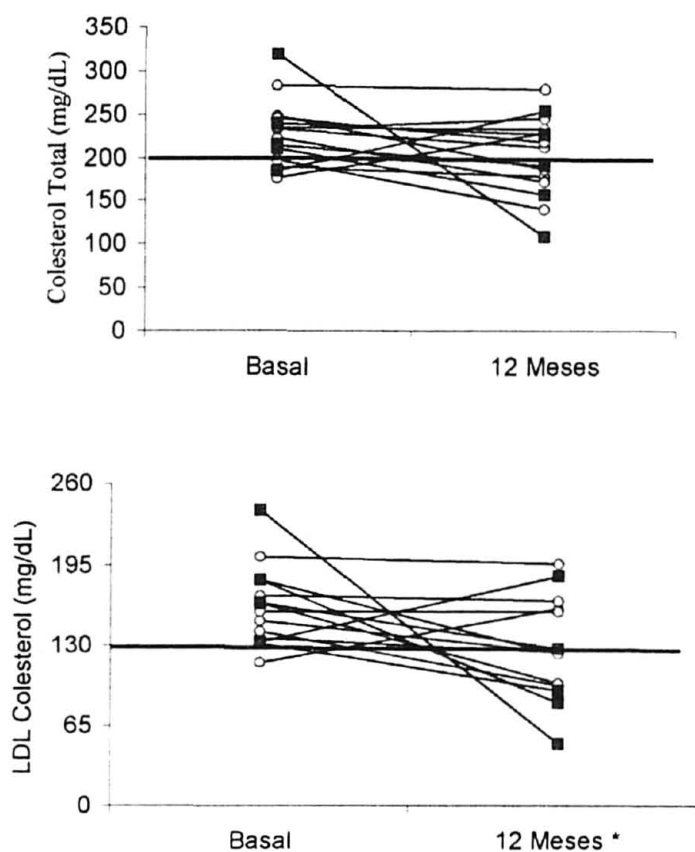


GRÁFICO 8 - PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA



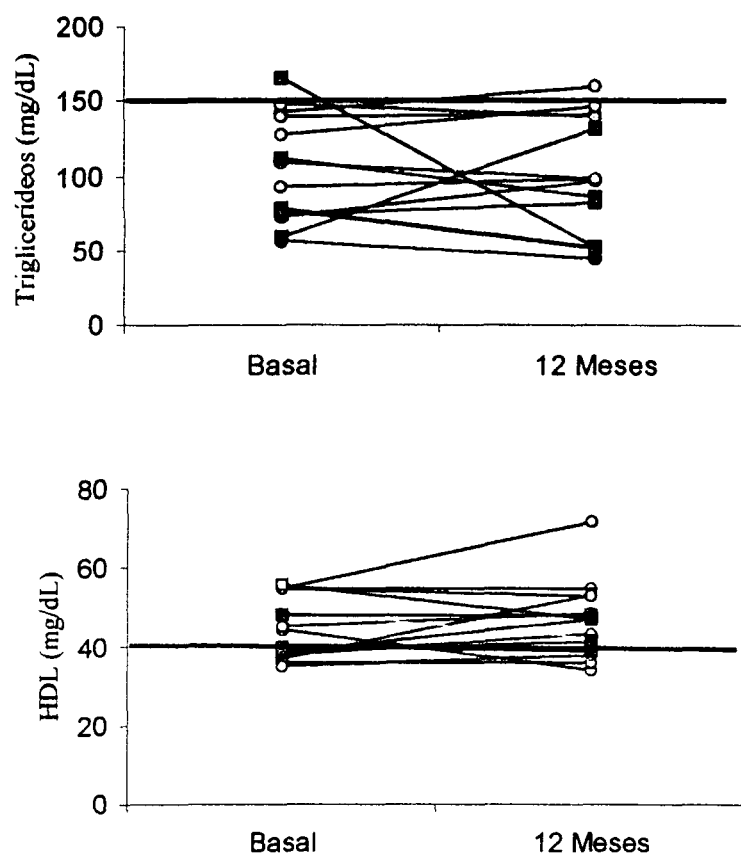
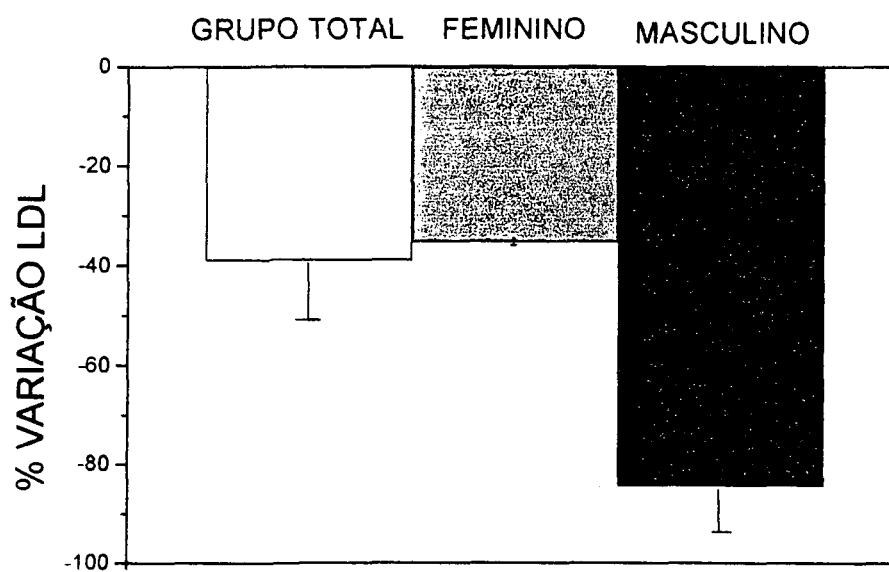


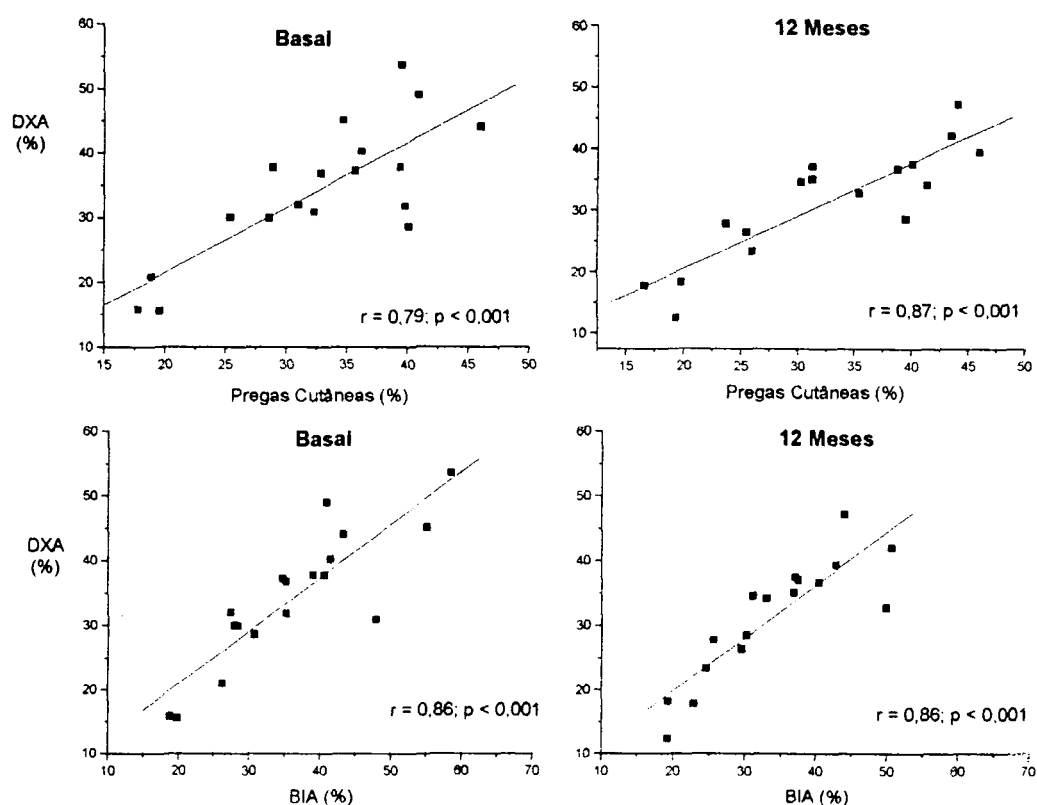
GRÁFICO 9 - VARIAÇÃO DO LDL-COLESTEROL NOS PACIENTES DO SEXO FEMININO E MASCULINO COM DGHA APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA (Feminino - n=9 -Masculino - n=5)



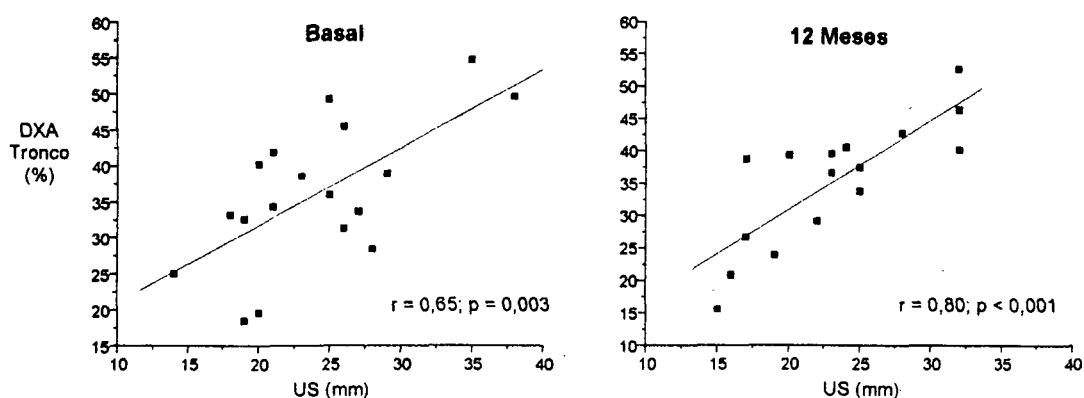
#### 4.4 CORRELAÇÕES ENTRE OS MÉTODOS EMPREGADOS NA ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

Houve correlação entre a gordura corporal determinada através dos métodos somatório de PC e DXA nos tempos basal e 12 meses (BASAL:  $r = 0,79$ ,  $p < 0,001$ ; 12 meses:  $r = 0,87$ ,  $p < 0,001$ ). A gordura corporal estimada pela BIA também se correlacionou com os achados da DXA (BASAL:  $r = 0,86$ ,  $p < 0,001$ ; 12 meses:  $r = 0,86$ ,  $p < 0,001$ ) (Gráfico 10). Houve correlação entre o pânículo adiposo de subcutâneo em região abdominal aferido através da US com a gordura de tronco estimada pela DXA desta região (Basal:  $r = 0,65$ ,  $p = 0,003$ ; 12 meses:  $r = 0,80$ ,  $p < 0,001$ ). Não houve correlação entre a CA e a DXA de tronco nos períodos estudados (Gráfico 11).

GRÁFICO 10 - CORRELAÇÕES ENTRE A GORDURA CORPORAL AFERIDA PELO SOMATÓRIO DAS PREGAS CUTÂNEAS E PELA BIOIMPEDÂNCIA COM A PORCENTAGEM DE GORDURA CORPORAL AFERIDA PELA DXA NOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA



**GRÁFICO 11 - CORRELAÇÕES ENTRE A MEDIDA DO PANÍCULO ADIPOSEO SUBCUTÂNEO EM REGIÃO ABDOMINAL AFERIDA PELA ULTRA-SONOGRAFIA COM A GORDURA ABDOMINAL DE TRONCO AFERIDA PELA DXA NOS PACIENTES COM DGHA ANTES E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA**



#### 4.5 EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO COM GH 0,56 UI/DIA

Os efeitos colaterais relatados foram de edema (2/18) e artralgia (1/198) com resolução após 2 semanas de tratamento, com exceção de um paciente que permaneceu com edema leve durante todo o período de reposição.

## 5 DISCUSSÃO

Desde a caracterização da DGHA no final da década de 80, vários grupos relatam que a população deficiente de GH é portadora de um excesso de gordura corporal (SALOMON *et al.*, 1989; JØRGENSEN *et al.*, 1989a; BINNERTS *et al.*, 1992a; SNEL *et al.*, 1995a; BESHYAH *et al.*, 1995a; ROSEN *et al.*, 1993c; AMATO *et al.*, 1993; DE BOER *et al.*, 1992). A maioria dos nossos pacientes com DGHA apresentava grande quantidade de gordura corporal, acima dos valores considerados normais na população geral, com IMC médio na faixa de classificação de sobrepeso.

A DGHA tem algumas semelhanças com a “Síndrome Plurimetabólica”, uma vez que em ambas se observa acúmulo de gordura visceral, resistência insulínica, perfil lipídico desfavorável e aumento das complicações cardiovasculares (JOHANNSSON *et al.*, 1997a). Estudos epidemiológicos tem demonstrado uma boa correlação entre risco cardiovascular com a medida de CA (HAN *et al.*, 1995). Na análise de CA dos nossos pacientes, 61% dos casos enquadravam-se na classificação de risco cardiovascular muito aumentado e 22% na faixa de risco aumentado, de acordo com a medida da CA. Este achado tem sido encontrado também em outros estudos que relatam aumento da CA ou da relação cintura/quadril nos pacientes com DGHA (DE BOER *et al.*, 1992; DRAKE *et al.*, 1998).

Outra característica descrita na DGHA é a diminuição de massa óssea (WÜSTER *et al.*, 1991; KAUFMAN *et al.*, 1992; O'HALLORAN *et al.*, 1993), sendo que alguns estudos apontam para um aumento do risco de fraturas nestes pacientes (ROSEN *et al.*, 1997; WUSTER, 2000). Nossos resultados corroboram estes achados, sendo que a avaliação densitométrica inicial revelou que 58% dos nossos pacientes (80% das mulheres e 28,6% dos homens) apresentavam osteopenia e/ou osteoporose em pelo menos um dos sítios analisados.

Na DGHA, a dose de reposição de GH tem geralmente variado de 6,25 a 12,5 µg/kg/dia, que num indivíduo de 70 kg resulta em doses diárias de 0,43 mg (1,36 UI) a 0,86 mg (2,72 UI) de GH (ATTANASIO *et al.*, 1997). Segundo vários autores, a terapia de reposição com GH, utilizando as doses habitualmente empregadas, leva a uma redução média de 8 a 23% (4 a 6 kg) na gordura corporal total e a um incremento de 5 a 11% (2 a 5,5kg) na massa corporal magra (SALOMON *et al.*, 1989a; JØRGENSEN *et al.*, 1989; BENGTSSON *et al.*, 1993; WHITEHEAD *et al.*, 1992; BINNERTS *et al.*,

1992b; CHONG *et al.*, 1994; SNEL *et al.*, 1995b; AMATO *et al.*, 1993; JOHANNSSON *et al.*, 1996b; ORME *et al.*, 1992; JØRGENSEN *et al.*, 1994b; BESHYAH *et al.*, 1995a; LONN *et al.*, 1996; HANSEN *et al.*, 1995; BAUM *et al.*, 1996).

Neste estudo, o objetivo principal foi avaliar se uma dose baixa mantida constante por tempo prolongado poderia resultar em modificações na composição corporal em pacientes com DGHA. Até o presente momento, não há relatos do uso deste esquema terapêutico na literatura. O uso de 0,56 UI/dia (0,186 mg/dia) de GH durante 12 meses levou a uma redução na porcentagem de gordura corporal total. A análise compartimental pela DXA mostrou que esta redução ocorreu principalmente na gordura de subcutâneo de membros superiores e inferiores, não ocorrendo mudança significativa no tronco. A redução média de gordura corporal total (cerca de 2,2%) foi modesta em relação a outros relatos da literatura, mas com grande variabilidade individual na resposta ao tratamento. Embora o grupo como um todo não tenha demonstrado diminuição significativa da gordura em tronco, algum grau de redução ocorreu em 12 de 18 pacientes. Este achado, associado com uma redução significativa da CA, sugere que o tratamento com dose baixa e fixa possa ser útil na redução da gordura visceral em alguns pacientes com DGHA. O impacto da terapia de reposição de GH sobre a gordura visceral já foi previamente demonstrado (BENGTSSON *et al.*, 1993). DE BOER e colaboradores (1992) encontraram reduções de 47% no tecido adiposo visceral de homens com DGHA usando dose de reposição média de 2 UI/m<sup>2</sup>/dia. Ressalta-se, porém, que nenhum dos métodos utilizados no presente estudo seja padronizado para aferição de gordura visceral.

BURMAN e colaboradores (1997) e FISKE e colaboradores (1999) demonstraram uma maior perda de gordura corporal entre os homens em comparação às mulheres durante a terapia de reposição com GH. ATTANASIO e colaboradores (1997) demonstraram que a redução na gordura corporal ocorria de modo semelhante entre os pacientes independente da época de início da deficiência de GH. Em nosso estudo, a análise de resposta por sexo e época de início da deficiência ficou comprometida pelo número pequeno de pacientes. Entretanto, não houve diferenças expressivas entre homens e mulheres quanto à variação na gordura corporal na nossa casuística.

Neste estudo, ao contrário do encontrado através da DXA, a redução da gordura corporal total não atingiu significância quando avaliada através da BIA e do somatório das PC. Nestes métodos, a ausência de achado de variação na gordura corporal após os 12 meses de acompanhamento, quando comparados à DXA parece ser reflexo do maior

coeficiente de variação da PC e da BIA. O uso da PC e da BIA tem sido questionado quando empregado para a análise isolada da gordura corporal na DGHA. No caso da PC, levando-se em conta que a gordura corporal é calculada pela soma das pregas e peso corporal, durante a terapia de reposição com GH, o efeito de uma diminuição das pregas acaba sendo minimizado pelo aumento do peso ocasionado pela reidratação (DE BOER *et al.*, 1992). Assim, o emprego da PC para a avaliação corporal, durante a terapia de reposição de GH, tende a subestimar as alterações na massa de tecido adiposo. A BIA não é um método adequado para avaliação da massa magra, uma vez que a reidratação que ocorre durante o tratamento de reposição com GH tende a superestimar o ganho do tecido magro.

Apesar destas limitações na análise da composição corporal na DGHA, a PC e a BIA apresentaram uma correlação importante com a gordura corporal estimada através da DXA. Tal fato demonstra que estes métodos, que têm custo mais acessível que a DXA, podem ser de utilidade quando utilizados para seguimento dos pacientes com DGHA. A boa correlação encontrada entre a US para aferição de pâncreo adiposo subcutâneo em região abdominal em LPMD e a DXA de tronco também sugere que aquele método pode ser uma alternativa para seguimento dos pacientes com DGHA. LEITE e colaboradores (2002), utilizando um transdutor convexo de 3,5 MHz, avaliaram a gordura visceral através da US e encontraram 64% de correlação com a gordura visceral estimada pela TAC. Entretanto, a US possui grandes variações intra e inter-observador e estudos adicionais são necessários para melhor padronização e caracterização deste método para uso clínico no acompanhamento dos pacientes com DGHA.

A terapia com doses habituais de GH tem proporcionado aumentos de 1,2 a 7,5 kg (3 a 11%) na massa magra de pacientes com DGHA (JØRGENSEN *et al.*, 1989; SALOMON *et al.*, 1989; WHITEHEAD *et al.*, 1992; BENGTSSON *et al.*, 1993; ROSENFALCK *et al.*, 2000). Utilizando a DXA, foi observado um aumento médio de 1,3 kg na massa magra após os 12 meses de uso de 0,56 UI/dia de GH, com grande variabilidade de resposta também encontrada neste parâmetro. AHMAD e colaboradores (2001) relataram achados semelhantes após 1 mês de uso de baixas doses de GH (0,4 a 0,5 UI), usando BIA para análise da massa magra.

O aumento da área transversal de um músculo geralmente está associado a um aumento proporcional da força deste músculo (NARICI *et al.*, 1989). Na reposição de GH na DGHA nem sempre há correlação entre o aumento da massa magra com o



aumento da força muscular de determinado segmento (JOHANNSSON *et al.*, 1997b). Em concordância com isto, nossa avaliação detectou um aumento significativo na força muscular da mão direita em mulheres sem correspondente aumento da massa magra em membro superior.

Na DGHA, a DMO não parece melhorar após curtos períodos (3 a 6 meses) de reposição de GH (WHITEHEAD *et al.*, 1992; BINNERTS *et al.*, 1992b; AMATO *et al.*, 1993; VANDEWEGHE *et al.*, 1993; KANN *et al.*, 1995; BESHYAH *et al.*, 1994; BESHYAH *et al.*, 1995b; HANSEN *et al.*, 1996). Em alguns estudos, o uso de GH por 6 a 12 meses resultou até mesmo em diminuição da massa óssea (THOREN *et al.*, 1993; DEGERBLAD *et al.*, 1995; HANSEN *et al.*, 1996; HOLMES *et al.*, 1995). O tratamento com doses habituais de GH geralmente mostra incrementos de 4 a 10% na DMO dos pacientes com DGHA (BAUM *et al.*, 1996, O'HALLORAN *et al.*, 1993; VANDEWEGHE *et al.*, 1993; KANN *et al.*, 1995; TER MAATEN *et al.*, 1997; JOHANNSSON *et al.*, 1996c).

O processo de remodelação óssea é lento, com cada ciclo durando em média 4 meses. O efeito do GH no osso inicia-se com o aumento da reabsorção, seguido pela mineralização e formação óssea. Ao analisar-se a DMO, após um curto período reposição de GH, a fase de mineralização e formação ainda não se completou e detectar-se-á uma diminuição da DMO devido ao grande número de unidades ósseas que estarão na fase de reabsorção (OHLSSON *et al.*, 1998).

O uso do GH provoca aumento dos marcadores de formação e reabsorção óssea, indicando a ativação da remodelação óssea (BINNERTS *et al.*, 1992b; BAUM *et al.*, 1996, DEGERBLAD *et al.*, 1995; SARTORIO *et al.*, 1993; VANDEWEGHE *et al.*, 1993; KANN *et al.*, 1995; BESHYAH *et al.*, 1995b; JOHANNSSON *et al.*, 1996c). ATTANASIO e colaboradores (1997), analisando a osteocalcina sérica, mostraram que a reposição de GH em pacientes com DGHA com início na vida adulta, aumentou a formação óssea nos 6 meses iniciais de reposição, com nenhum novo incremento posterior. Em contraste, em pacientes com deficiência com início na infância, houve um aumento progressivo ao longo dos 12 meses iniciais de tratamento, seguido de uma redução para valores basais, ao término de 18 meses de reposição. Tais diferenças nos níveis de osteocalcina em resposta ao GH na DGHA, indicam que a biologia óssea também difere em relação à época de início da deficiência. Alguns estudos, embora não prospectivos, sugerem que há uma melhor resposta ao GH nos pacientes com DGHA de início na infância (VANDEWEGHE *et al.*, 1993; HOLMES *et al.*, 1995).

Na presente avaliação, o regime de tratamento com baixa dose de GH por 12 meses foi suficiente para obter melhora significativa na DMO de CL, FT e CF. Esta melhora ocorreu principalmente no grupo feminino com DGHA. Em contraste, outros estudos têm mostrado um aumento mais marcante na DMO em homens em comparação às mulheres (JOHANNSSON *et al.*, 1999; VÄLIMÄKI *et al.*, 1999). Nestes trabalhos, apenas 60% das mulheres recebiam terapia de reposição com estrogênio, enquanto 100% dos homens recebiam reposição de testosterona. Na nossa população, todos os homens e mulheres deficientes de gonadotrofinas encontravam-se em reposição hormonal. Esta discrepância na reposição de esteróides sexuais entre os grupos pode ter causado a discrepância de resultados. Outro aspecto relevante é a diferença de regimes de tratamentos adotados nos diferentes estudos.

O'HALLORAN e colaboradores (1993), utilizando doses habituais de reposição (0,25 UI/kg/semana), encontraram uma melhor resposta ao GH no osso trabecular vertebral, porém neste estudo a amostra de pacientes era pequena. Dois estudos de longo prazo observaram respostas significativas ao GH na DMO da região trocantérica (RAHIM *et al.*, 1998; VÄLIMÄKI *et al.*, 1999). CLANGET e colaboradores (2001) demonstraram melhora substancial na CL após 6 anos de terapia de reposição com GH, com áreas restritas de melhora em fêmur proximal. Com o uso de baixa dose de GH todos os sítios analisados demonstraram ganho de massa óssea semelhantes, porém os resultados da literatura sugerem que possa haver diferenças regionais na resposta ao GH.

Muitas das ações do GH são mediadas pelo IGF-1 e seus níveis séricos tendem a aumentar de forma dose-dependente (DE BOER *et al.*, 1996b). A literatura também propõe que haja diferenças quanto ao sexo e à época de início da deficiência, com menores níveis basais de IGF-1 sendo detectados nas mulheres e nos pacientes com deficiência de início na infância (HILDING *et al.*, 1999; MURRAY *et al.*, 2002; KEHELY *et al.*, 2002). No presente estudo 65% dos pacientes (4/6 homens e 7/11 mulheres) apresentavam níveis basais de IGF-1 abaixo da faixa de normalidade preconizada para a idade segundo o ensaio utilizado.

As diretrizes da GHRS propõem que o tratamento com GH na DGHA eleve os níveis de IGF-1 para valores entre a mediana e o limite superior do ensaio empregado, ajustados para idade e sexo do paciente (SÖNKSEN & CHRISTIANSEN, 1998). Entretanto, em alguns pacientes com DGHA as doses convencionais de reposição de GH não normalizam o IGF-1 (KEHELY *et al.*, 2002). Entre os pacientes com níveis basais baixos de IGF-1, o tratamento com dose de 0,56 UI/dia de GH foi capaz de elevá-los

para a faixa entre a mediana e o limite superior do ensaio em 54,5% dos casos (3/7 mulheres e 2/4 homens). O incremento médio nos níveis de IGF-1 com esta dose foi de 231% porém o grande desvio padrão encontrado indica a variabilidade dos resultados.

Na avaliação basal, foi observado que 11% dos pacientes (2/18) apresentavam resistência insulínica segundo os critérios adotados para a análise do índice de HOMA-IR. Após o tratamento a porcentagem de indivíduos com resistência insulínica subiu para 50%, sugerindo uma influência do GH, mesmo com uso de uma baixa dose de reposição, na sensibilidade à insulina. Este achado está em concordância com outros estudos (WEAVER *et al.*, 1995; ROSENFALCK *et al.*, 2000). Entretanto, deve-se lembrar que reação cruzada com pró-insulina pode interferir com a dosagem de insulina por diferentes métodos, levando à interpretação errônea dos resultados. Recentemente, SPINA e colaboradores (2002), em um estudo controlado e pareado, utilizando ensaio com baixa reação cruzada com pró-insulina, não encontraram diferença na resistência insulínica estimada pelo HOMA-IR entre pacientes e controles. Entretanto, naquele estudo, o grande desvio-padrão encontrado pode ter influenciado os resultados obtidos. Alguns autores sugerem que a terapia com GH, por períodos de tratamento superiores a 12 meses, não piora a resistência insulínica, porém a discrepância de resultados na literatura indica que novos estudos ainda são necessários para uma melhor avaliação deste parâmetro na DGHA (CHRISTOPHER *et al.*, 1998)

Na DGHA, a terapia de reposição com GH pode produzir efeitos importantes sobre o perfil lipídico. DE BOER e colaboradores (1995) e GÖTHERSTRÖM e colaboradores (2001) mostraram uma diminuição significativa nos níveis de LDL. No presente estudo, houve uma diminuição do LDL, sendo que a dose de 0,56 UI/dia de GH foi suficiente para que cerca de 60% das mulheres e 80% dos homens normalizassem o nível sérico de LDL. Nos pacientes estudados, a terapia com GH não alterou os níveis médios de CT, TG e HDL o que também foi descrito por outros autores (DE BOER *et al.*, 1995). Entretanto, estudos com longa duração mostram que o uso de GH na DGHA pode levar ao aumento dos níveis de HDL e, diferindo do encontrado em estudos mais curtos, diminuição dos níveis de TG (GÖTHERSTRÖM *et al.*, 2001; GIBNEY *et al.*, 1999; MURRAY *et al.*, 2002). Neste estudo ressalta-se a ampla variabilidade do perfil lipídico em resposta ao GH, sugerindo que em casos individuais o esquema terapêutico utilizado pode atingir significância clínica. A ampliação da amostra poderia auxiliar na determinação das variáveis responsáveis por estas diferenças na resposta ao tratamento

A avaliação dos hormônios tireoideanos não demonstrou alteração do T4T, T4 L ou T3. Diminuição dos níveis de hormônios tireoideanos tem sido relatada após o início da terapia de reposição com GH (GRUNFELD *et al.*, 1988; JØRGENSEN *et al.*, 1994). PORRETTI e colaboradores (2002) também encontraram diminuição do T4L, em pacientes eutiroideanos e hipotireoideos, após seis meses de reposição de GH. Na nossa população, não encontramos mudanças significativas nos níveis de hormônios tireoideanos e nenhum paciente desenvolveu hipotireoidismo após o tratamento com GH ter sido iniciado.

## 6 CONCLUSÕES

A avaliação dos pacientes com DGHA antes e 12 meses após tratamento com dose de 0,56 UI de GH/dia nos permite concluir que:

- a) 83% dos pacientes apresentavam aumento da CA de acordo com a classificação para risco cardiovascular empregada no presente estudo. O tratamento resultou em redução significativa da CA.
- b) A população estudada apresentava aumento da porcentagem de gordura corporal total. Após o tratamento, houve diminuição significativa de gordura corporal total, de membros superiores e de membros inferiores, com aumento da massa magra corporal e de tronco.
- c) Osteopenia e/ou osteoporose foram diagnosticadas em 58% dos pacientes em pelo menos um dos sítios analisados. O tratamento resultou em aumento significativo da DMO em CL, FT e CF, principalmente no grupo feminino.
- d) Não houve variação significativa da força muscular com o tratamento nos grupos musculares avaliados.
- e) Níveis séricos basais de IGF-1 eram baixos para sexo e idade em 65% dos pacientes. Neste grupo, o regime de tratamento empregado normalizou os níveis de IGF-1 em 54,5% dos casos.
- f) Nenhum paciente apresentou intolerância a glicose ou diabetes na avaliação basal, sendo que os níveis de glicemia não se alteraram com o tratamento.
- g) Valores iguais ou superiores a 2,5 do HOMA-IR foram encontrados em 11% dos casos. Houve piora significativa do HOMA-IR com o tratamento.
- h) CT > 200 mg/dL, TG > 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL e LDL > 130 mg/dL foram encontrados em 67%, 16,6%, 16,6% e 83% dos pacientes, respectivamente. Houve diminuição significativa dos níveis de LDL após o tratamento.
- i) Não houve mudança significativa nos níveis séricos dos hormônios tireoideanos.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, A. M.; HOPKINS, M. T.; THOMAS, J.; IBRAHIM, H.; FRASER, W. D.; VORA, J. P. Body composition and quality of life in adults with growth hormone deficiency: effects of low-dose growth hormone replacement. **Clin. Endocrinol.**, v. 54, p. 709-717, 2001.

ALBERTSSON-WIKLAND, K.; ROSBERG, S.; KARLBERG, J.; GROTH, T. Analyses of 24-hour growth hormone (GH) profiles in healthy boys and girls of normal stature: relation to puberty. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 78, p. 1195-1201, 1994.

ALEXOPOULOU, O.; PAPAGRIGORIOU, L.; KOFOPOULOS, S.; ANDRIANOU, M.; DALLOU, R.; STATHOPOULOU, S.; GIANNACOPOULOU, I.; KALDRYMIDIS, P. H. Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency: effects on body composition and body mass index after 18 months of treatment. **Growth Horm. & IGF Res.**, v. 8 (Suppl B) p. 191, 1998.

ALOIA, J. F.; ROGINSKY, M. S.; JOWSEY, J.; DOMBROWSKI, C. S.; SHUKLA, K. K.; COHN, S. H. Skeletal metabolism and body composition in acromegaly. **J. Clin. Metab.**, v. 35, p. 543-551, 1972.

AMATO, G.; CARELLA, C.; FAZIO, S.; LA MONTAGNA, G.; CITTADINI, A.; SEBATINI, D.; MARCIANO-MONE, C.; SACCÀ, L.; BELLASTELLA, A. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 77, p. 1671-1675, 1993.

AMATO, G.; MAZZIOTTI, G.; DI SOMMA, C.; LALLI, E.; DE FELICE, G.; CONTE, M.; ROTONDI, M.; PIETROSANTE, M.; LOMBARDI, G.; BELLASTELLA, A.; CARELLA, C.; COLAO, A. Recombinant growth hormone (GH) therapy in GH-deficient adults: a long-term controlled study on daily versus thrice weekly injections. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 85, p. 3720-3725, 2000.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical practice recommendations 2003. **Diabetes Care**, v. 26 (Suppl 1), p. S22, 2003.

ATTANASIO, A. F.; LAMBERTS, S. W.; MATRANGA, A. M.; BIRKETT, M. A.; BATES, P. C.; VALK, N. K.; HILSTED, J.; BENGTSSON, B.-Å.; STRASBURGER, C. J. Adult growth hormone-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 82-88, 1997.

BARKAN, A. L.; CLEMMONS, D. R.; MOLITCH, M. E.; STEWART, P. M.; YOUNG, W. F. JR. Growth hormone therapy for hypopituitary adults: Time for re-appraisal. **Trends Endocrinol. Metab.**, v. 11, p. 238-245, 2000.

BATES, A. S.; VAN'T-HOFF, W.; JONES, P. J.; CLAYTON, R. N. The effect of hypopituitarism on life expectancy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 1169-1172, 1996.

BATES, A. S.; BULLIVANT, B.; SHEPPARD, M. C.; STEWART, P. M. Life expectancy following surgery for pituitary tumors. **Clin. Endocrinol.**, v. 50, p. 315-319, 1999.

BAUM, H. B.; BILLER, B. M.; FINKELSTEIN, J. S.; CANNESTRARO, K. B.; OPPENHEIM, D. S.; SCHOENFELD, D. A.; MICHEL, T. H.; WITTINK, H.; KLIBANSKI, A. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset of growth hormone deficiency. A randomized, placebo-controlled trial. **Ann. Intern. Med.**, v. 125, p. 883-890, 1996.

BAUMANN, G.; STOLAR, M. W.; AMBURN, K.; BARSANO, C. P.; DE VRIES, B. C. A specific GH binding protein in human plasma: initial characterization. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 62, p. 134-141, 1986.

BAUMANN, G. Growth hormone heterogeneity: genes, isohormones, variants, and binding proteins. **Endocr. Rev.**, v. 12, p. 424-449, 1991.

BENGTTSSON, B.-Å.; BRUMMER, R. J. M.; EDEN, S.; BOSAEUS, I. Body composition in acromegaly. **Clin. Endocrinol.**, v. 30, p. 121-130, 1989.

BENGTTSSON, B.-Å.; EDÉN, S.; LÖNN, L.; KVIST, H.; STOKLAND, A.; LINDSTEDT, G.; BOSAEUS, I.; TÖLLI, J.; SJÖSTRÖM, L.; ISAKSSON, O. G. P. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 76, p. 309-317, 1993.

BENGTTSSON, B.-Å.; JOHANNSSON, G. The use of growth hormone in adults: a review of the last 10 years, the present and a perspective for the future. **Growth Horm. IGF Res.**, v. 8, p. 27-35, 1998.

BESHYAH, S. A.; SHARP, P. S.; GELDING, S. V.; HALLIDAY, D.; JOHNSTON, D. G. Whole-body leucine turnover in adults on conventional treatment for hypopituitarism. **Acta Endocrinol.**, v. 129, p. 158-164, 1993.

BESHYAH, S. A.; THOMAS, E.; KYD, P.; SHARP, P.; FAIRNEY, A.; JOHNSTON, D. G. The effect of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults on calcium and bone metabolism. **Clin. Endocrinol.**, v. 40, p. 383-391, 1994.

BESHYAH, S. A.; FREEMANTLE, C.; SHAHI, M.; ANYAOKU, V.; MERSON, S.; LYNCH, S.; SKINNER, E.; SHARP, P.; FOALE, R.; JOHNSTON, D. G. Replacement therapy with biosynthetic human growth hormone on growth hormone-deficient hypopituitary adults. **Clin. Endocrinol.**, v. 42, p. 73-84, 1995 (a).

BESHYAH, S. A.; KYD, P.; THOMAS, E.; FAIRNEY, A.; JOHNSTON, D. G. The effects of prolonged growth hormone replacement on bone metabolism and bone

mineral density in hypopituitary adults. **Clin. Endocrinol.**, v. 42, p. 249-254, 1995 (b).

BESHYAH, S. A.; HENDERSON, A.; NITHTHYANANTHAN, R.; SKINNER, E.; ANYAOKU, V.; RICHMOND, W.; SHARP, P.; JOHNSTON, D. G. The effects of short and long term growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults on lipid metabolism and carbohydrate tolerance. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 80, p. 356-363, 1995 (c).

BING-YOU, R. G.; DENIS, M-C.; ROSÉN, C. J. Low bone mineral density in adults with previous hypothalamic-pituitary tumors: Correlations with serum growth hormone responses to GH-releasing hormone, insulin-like growth factor I and IGF binding protein 3. **Calcif. Tissue Int.**, v. 32, p. 326-330, 1993.

BINNERTS, A.; DEURENBERG, P.; SWART, G. R.; WILSON, J. H. P.; LAMBERTS, S. W. J. Body composition in growth hormone deficient adults. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 55, p. 918-923, 1992 (a).

BINNERTS, A.; SWART, G. R.; WILSON, J. H.; HOOGERBRUGGE, N.; POLS, H. A.; BIRKENHAGER, J. C.; LAMBERTS, S. W. The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as body composition. **Clin. Endocrinol.**, v. 37, p. 79-87, 1992 (b).

BLONDELL, R. D. Hypopituitarism. **Am. Fam. Physician.**, v. 43, p. 2029-2036, 1991.

BLUM, W. F. Insulin-like growth factors and IGF-binding proteins: Their use for diagnosis of growth hormone deficiency. In: Juul, a.; Jorgensen, J. O. L. (Ed.). **Growth hormone in adults**. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1996; 48-74.

BONORA, E.; KIECHL, S.; WILLEIT, J. *et al.* Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. **Diabetes**, 47:1643-1649, 1998.

BÜLOW, B.; HAGMART, L.; MIKOCZY, Z.; NORDSTRÖM, C-H.; ERFURTH, E. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. **Clin. Endocrinol.**, v. 46, p. 75-81, 1997.

BURMAN, P.; BROMAN, J. E.; HETTA, J.; WIKLUND, I.; ERFURTH, E. M.; HAGG, E.; KARLSSON, F. A. Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 80, p. 3585-3590, 1995.

BURMAN, P.; HETTA, J.; WIDE, L.; MANSSON, J. E.; ELKMAN, R.; KARLSSON, F. A. Growth hormone affects brain neurotransmitters and thyroxine. **Clin. Endocrinol.**, v. 44, p. 319-324, 1996.



BURMAN, P.; JOHANSSON, A. G.; SIEGBAHN, A.; VESSBY, B.; KARLSSON, F. A. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 550-555, 1997.

CARROL, P. V.; CHRIST, E. R.; SÖNKSEN, P. H. Growth hormone replacement in adults with growth hormone deficiency: assesment of current knowledge. **Trends Endocrinol. Metab.**, v. 11, p. 231-243, 2000.

CHAN, J. M.; STAMPLER, M. J.; GIOVANNUCII, E.; GANN, P. H.; MA, J.; WILKINSON, P.; HENNEKENS, C. H.; POLLAK, M. Plasma insulin-like growth factor I and prostate cancer risk; a prospective study. **Science**, v. 279, p. 563-566, 1998.

CHONG, P. K. K.; JUNG, R. T.; SCRIMGEOUR, C. M.; RENNIE, M. J.; PATERSON, C. R. Energy expenditure and body composition in growth hormone deficient adults on exogenous growth hormone. **Clin. Endocrinol.**, v. 40, p. 103-110, 1994.

CHRISOULIDOU, A.; BESHYAH, S. A.; RUTHERFORD, O.; SPINKS, T. J.; MAYLET, J.; KYD, P.; ANYAOKU, V.; HAIDA, A.; ARIFF, B.; MURPHY, M.; THOMAS, E.; ROBINSON, S.; FOALE, R.; JOHNSTON, D. G. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 85, p. 3762-3769, 2000.

CHRIST, E. R.; CUMMINGS, M. H.; PEARSON, T. C.; SÖNKSEN, P. H.; RUSSELL-JONES, D. L. Effects of growth hormone deficiency on plasma volume and red cell mass. **Endocrinol. Metab.**, v. 4 (Suppl A), p. 60, 1997.

CHRIST, E. R.; WIERZBICKI, A. S.; CUMMINGS, M. H.; UMPLEBY, A. M.; RUSSEL-JONES, D. L. Dynamics of lipoprotein metabolism in adult growth hormone deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Invest.**, v. 22 (Suppl 5), p. 16-21, 1999.

CHRISTIANSEN, J. S.; JØRGENSEN, J. O. L. Benefical effects of GH replacement therapy in adults. **Acta Endocrinol.**, v. 125, p. 7-13, 1991.

CHRISTOPHER, M.; HEW, F. L.; OAKEY, M.; RANTZAU, C.; ALFORD, F. Defects of insulin action and skeletal muscle glucose metabolism in growth hormone deficient adults persist after 24 months of recombinant human growth hormone therapy. **J. Clin. Endocrinol Metab.**, v. 3, p. 281-286, 1998.

CLANGET, C.; SECK, T.; HINKE, V.; WÜSTER, C.; ZIEGLER, R.; PFEILSCHIFFER, J. Effects of 6 years of growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in GH-deficient adults. **Clin. Endocrinol.**, v. 55, p. 93-99, 2001.

CLAUSTRES, M.; CHATELAIN, P.; SULTAN, C. Insulin-like growth factor-I stimulates human erythroid colony formation in vitro. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 65, p. 78-82, 1987.

COLAO, A.; CERBONE, G.; PIVONELLO, R.; AIMANETTI, G.; LOCHE, S.; DI SOMMA, C.; FAGGIANO, A.; CORNELI, G.; GHIGO, E.; LOMBARDI, A. The

growth hormone (GH) response to the arginine plus GH-releasing hormone test is correlated to the severity of lipid profile abnormalities in adult patients with GH deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, p. 1277-1282, 1999.

COLLIP, P. J.; CURTI, V.; THOMAS, J.; SHARMA, R. K.; MADDALAH, V. T.; COHN, S. H. Body composition changes in children receiving human growth hormone. **Metabolism**, v. 22, p. 589-595, 1973.

CONCEIÇÃO, F. L.; BOJENSEN, A.; JØRGENSEN, J. O.; CHRISTIANSEN, J. S. Growth hormone therapy in adults. **Front. Neuroendocrinol.**, v. 22, p. 213-246, 2001.

CUNEO, R. C.; SALOMON, F.; WILES, C. M.; SÖNKSEN, P. H. Skeletal muscle performance in adults with growth hormone deficiency. **Horm. Res.**, v. 33(Suppl 4), p. 55-60, 1990.

CUNEO, R. C.; SALOMON, F.; WILES, C. M.; HESP, R.; SÖNKSEN, P. H. Growth hormone treatment in growth hormone deficient adults. I. Effects on muscle mass and strength. **J. Appl. Physiol.**, v. 70, p. 688-694, 1991.

CUNEO, R. C.; SALOMON, F.; MCGAULEY, G. A.; SÖNKSEN, P. H. The growth hormone deficiency syndrome in adults. **Clin. Endocrinol.**, v. 37, p. 387-397, 1992.

CUNEO, R. C.; SALOMON, F.; WATTS, G. F.; HESP, R.; SONKSEN, P. H. Growth hormone treatment improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency. **Metabolism**, v. 42, p. 1519-1523, 1993.

CUNNINGHAM, J. J. A reanalysis of the factors influencing basal metabolic rate in normal adults. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 33, p. 2372-2374, 1980.

DAVIDSON, M. B. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. **Endocr. Rev.**, v. 8, p. 115-131, 1987.

DAVIES, J. S.; EVANS, L. M.; BELL, W.; EVANS, W.; SCANLON, M. F. Body composition analyses in adults with growth hormone deficiency following growth hormone therapy. **Growth Horm. & IGF Res.**, v. 8 (Suppl B), p. 191, 1998.

DE BOER, H.; BLOK, G. J.; VOERMAN, H. J.; DE VRIES, P. M.; VAN DER VEEN, E. A. Body composition in adult growth hormone deficient men, assessed by anthropometry and bioimpedance analysis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 75, p. 833-837, 1992.

DE BOER, H.; BLOK, G. J.; VAN DER VEEN, E. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. **Endocr. Rev.**, v. 16, p. 63-86, 1995.

DE BOER, H.; BLOK, G. J.; VAN LINGSEN, A.; TEULE, G. J.; LIPS, P.; VAN DER VEEN, E. A. Consequences of childhood-onset growth hormone deficiency for adult bone mass. **J. Bone Miner. Res.**, v. 9, p. 1319-1326, 1994 (a).

DE BOER, H.; BLOK, G. J.; VOERMAN, H. J.; PHILLIPS, M.; SCHOUTEN, J. A. Serum lipid levels in growth hormone deficient men. **Metabolism**, v. 43, p. 199-203, 1994 (b).

DE BOER, H.; BLOK, G. J.; VOERMAN, B.; DERRIKS, P.; VAN DER VEEN, E. Changes in subcutaneous and visceral fat mass during growth hormone replacement therapy in adult men. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disor.**, v. 20, p. 580-587, 1996 (a).

DE BOER, H.; BLOK, G. L.; POPP-SNIJDERS, C.; STUURMAN, L.; BAXTER, R. C.; VAN DER VEEN, E.; Monitoring of growth hormone replacement therapy in adults based on measurement of serum markers. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 1371-1377, 1996 (b).

DEGERBLAD, M.; ALMKVIST, O.; GRUNDITZ, R.; HALL, K.; KAIJSER, L.; KNUTSSON, E.; RINGERTZ, H.; THOREN, M.; Physical and psychological capabilities during substitution therapy with recombinant growth hormone in adults with growth hormone deficiency. **Acta Endocrinol.**, v. 123, p. 185-193, 1990.

DEGERBLAD, M.; BENGTSSON, B.-Å.; BRAMNERT, M.; JOHNELL, O.; MANHEM, P.; ROSEN, T.; THOREN, M.; Reduced bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: increased bone turnover during 12 months of GH substitution. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 133, p. 180-188, 1995.

DENOTO, F. M.; MOORE, D. D.; GOODMAN, H. M. Human growth hormone DNA sequence and mRNA structure: possible alternative splicing. **Nucl. Acids Res.**, v. 9, p. 3719-3730, 1981.

DRAKE, W. M.; COYTE, D.; CAMACHO-HÜBNER, C.; JIVANJI, N. M.; KALTSAS, G.; WOOD, D. F.; TRAINER, P. J.; GROSSMAN, A. B.; BESSER, G. M.; MONSON, J. P. Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 83, p. 3913-3919, 1998.

DUNNE, F. P.; ELLIOT, P.; GAMMAGE, M. D.; STALLARD, T.; RYAN, T.; SHEPPARD, M. C.; STEWART, P. M. Cardiovascular function and glucocorticoid replacement in patients with hypopituitarism. **Clin. Endocrinol.**, v. 43, p. 623-629, 1995.

EDEN, S.; WIKLUND, O.; OSCARSSON, J.; ROSEN, T.; BENGTSSON, B.-Å. Growth treatment of growth hormone-deficient adults results in a marked increase in Lp(a) and HDL cholesterol concentrations. **Arterioscler. thromb.**, v. 13, p. 296-301, 1993.

ERNST, M.; FROESCH, E. R. Growth hormone dependent stimulation of osteoblast-like cells in serum-free cultures via local synthesis of insulin-like growth factor I. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 151, p. 142-147 1988.

ESTEBAN, N. V.; LOUGHLIN, T.; YERGEY, A. L. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 72, p. 39-45, 1991.

FELD, S.; HIRSCHBERG, R. Growth hormone, the insulin-growth factor system, and the kidney. **Endocr. Rev.**, v. 17, p. 423-480, 1996.

FISKER, S.; JØRGENSEN, J. O.; VAHL, N.; ORSKOV, H.; CHRISTIANSEN, J. S. Impact of gender and androgen status on IGF-1 levels in normal and GH-deficient adults. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 141, p. 601-608, 1999.

FOWELIN, J.; ATTVALL, S.; LAGER, I.; BENGTSSON, B-Å. Effects of treatment with recombinant human growth hormone on insulin sensitivity and glucose metabolism in adults with growth hormone deficiency. **Metab. Clin. Exp.**, v. 42, p. 1443-1447, 1993.

GARRY, P.; COLLINS, P.; DEVLIN, J. G. An open 35-month study of lipid changes with growth hormone in adults: lipid changes following replacement of growth hormone in adult acquired growth hormone deficiency. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 134, p. 61-66, 1996.

GEORGE, D. L.; PHILLIPS, J.; FRANCKE, U.; SEEBURG, P. H. The genes for growth hormone and chorionic somatomammotropin are on the long arm of human chromosome 17 in region q21 to qter. **Human Genet.**, v. 57, p. 138-141, 1981.

GHIGO, E.; AIMARETTI, G.; GIANOTTI, L.; BELLONE, J.; ARVAST, E.; CAMANNI, F. New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 134, p. 352-356, 1996a.

GHIGO, E.; ARVAT, E.; GIANOTTI, L.; RAMUNNI, J.; DIVITO, L.; MCCAGNO, B.; GROTTI, S.; CAMANNI, F. Human aging and the GH-IGF-1 axis. **J. Ped. Endocrinol. Metab.**, v. 9, p. 271-278, 1996b.

GIBNEY, J.; WALLACE, J. D.; SPINKS, T.; SCHNORR, L.; RANICAR, A.; CUNEO, R. C.; LOCKHART, S.; BURNAND, K. G.; SALOMON, F.; SONKSEN, P. H.; RUSSELL-JONES, D. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, p. 2596-2602, 1999.

GILLBERG, P.; BRAMNERT, M.; THOREN, M.; WERNER, S.; JOHANNSSON, G. Commencing growth hormone replacement in adults with a fixed low dose. Effects on serum lipoproteins, glucose metabolism, body composition, and cardiovascular function. **Growth Horm. and IGF Res.**, v. 11, p. 273-281, 2001.

GÖTHERSTRÖM, G.; SVENSSON, J.; KORANYI, J.; ALPSTEN, M.; BOSAEUS, I.; BENGTSSON B-Å.; JOHANNSSON G. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: Sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 86, p. 4657-4665, 2001.

GRAY, D. S.; BRAY, G. A.; GERMAYEL, N.; KAPLAN, K. Effect of obesity on bioelectrical impedance. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 50, p. 255-260, 1989.

GRUNFELD, C.; SHERMAN, B. M.; CAVALIERI, R. R. The acute effects of human growth hormone administration on thyroid function in normal men. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 67, p. 1111-1114, 1988.

HAN, T. S.; VAN LEER, E. M.; SEIDELL, J. C.; LEAN, M. E. J. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. **Br. Med. J.**, v. 341, p. 427-433, 1995.

HANKINSON, S. E.; WILLETT, W. C.; COLDITZ, G. A.; HUNTER, D. J.; MICHAUD, D. S.; DEROO, B.; ROSNER, B.; SPEIZER, F. E.; POLLAK, M. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. **Lancet**, v. 351, p. 1393-1396, 1998.

HANSEN, T. B.; VAHL, N.; JORGENSEN, J. O.; CHRISTIANSEN, J. S.; HAGEN, C. Whole body and regional soft tissue changes in growth hormone deficient adults after one year of growth hormone treatment: a double blind, randomized, placebo-controlled study. **Clin. Endocrinol.**, v. 43, p. 689-696, 1995.

HANSEN, T. B.; BRIKEN, K.; VAHL, N.; JORGENSEN, J. O.; CHRISTIANSEN, J. S.; MOSEKILDE, L.; HAGEN, C.; Effects of 12 months of growth hormone (GH) treatment on calciotropic hormones, calcium homeostasis, and bone metabolism in adults with acquired GH deficiency: a double blind, randomized, placebo controlled study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 3352-3359, 1996.

HARRIS, W. H.; HEANEY, R. P.; JOWSEY, J.; COCKIN, J.; AKINS, C.; GRAHAM, J.; WEINBERG, E. H. Growth hormone: the effect on skeletal renewal in the adult dog. I. Morphometric studies. **Calcif. Tissue Res.**, v. 10, p. 1-13, 1972.

HARRISON, G. G.; BUSKIRK, E. R.; CARTER, J. E. L.; JOHNSTON, F. E.; LOHMAN, T. G.; POLLOCK, M. L.; ROCHE, A. F.; WILMORE, J. Skinfold thickness and measurement technique. In: Lohman, T. G.; Roche, A. F.; Martorell, R. (Ed.). **Anthropometric Standardization Reference Manual**. Illinois, USA, 1991; 55-80.

HARTMAN, M. L. Physiological regulators of growth hormone secretion. In Juul, A.; Jorgensen, J. O. L. (Ed.). **Growth hormone in adults**. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1996; 5-35.

HARTMAN, M. L.; CROWE, B. J.; BILLER, B. M. K.; HO, K. Y.; CLEMMONS, D. R.; CHIPMAN, J. J. (on behalf of the HypoCCS Advisory Board and the U.S. HypoCCS Study Group). Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, p. 477-485, 2002.

HEANEY, R. P.; HARRIS, W. H.; COCKIN, J.; WEINBERG, E. H. Growth hormone: the effect on skeletal renewal in the adult dog. II. Mineral kinetic studies. **Calcif. Tissue Res.**, v. 10, p. 14-22, 1972.

HERINGTON, A. C.; YMER, S.; STEVENSON, J. Identification and characterization of specific binding proteins for GH in normal human sera. **J. Clin. Invest.**, v. 77, p. 1817-1823, 1986.

HEW, F. L.; KOSCHMANN, M.; CHRISTOPHER, M.; RANTZAU, C.; VAAG, A.; WARD, G.; BECK-NIELSEN, H.; ALFORD, F. Insulin resistance in growth hormone-deficient adults: defects in glucose utilization and glycogen synthase activity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 555-564, 1996.

HEYWARD, V. H.; STOLARCZYK, L. M. Body composition and levels of body fatness. In: Washburn, R.; Mustain, E.; Cler, E.; Moore, S.; Wentworth, J. (Ed.). **Applied body composition assessment**. Illinois, USA, 1996; 137-142.

HIDING, A.; HALL, K.; WIVALL-HELLERYD, I. L.; SÄÄF, M.; MELIN, A. L.; THORÉN, M. Serum levels of insulin-like growth factor I in 152 patients with growth hormone deficiency, aged 19-82 years, in relation to those in healthy subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, p. 2013-2019, 1999.

HO, K. K. Y.; EVANS, W. S.; BLIZZARD, R. M.; VELDHUIS, J. D.; MERRIAM, G. R.; SAMOJLIK, E.; FURLANETTO, R.; ROGOL, A. D.; KAISER, D. L.; THORNER, MO. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 64, p. 51-58, 1987.

HOFFMAN, D. M.; O'SULLIVAN, A. J.; BAXTER, R. C.; HO, K. K. Y. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. **Lancet**, v. 343, p. 1064-1068, 1994.

HOFFMAN, D. M.; HO, K. K. Y. The diagnosis of growth hormone deficiency in adults. In: Juul, A.; Jorgensen, J. O. L (Ed.). **Growth hormone in adults**. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1996; 168-185.

HOFFMAN, D. M.; BAXTER, R. C.; O'SULLIVAN A. J.; CRAMPTON, L.; HO, K. K. Y. Serum acid-labile subunit in adult growth hormone deficiency and acromegaly. **Endocrinol. Metab.**, v. 4 (Suppl A), p. 23, 1997.

HOLMES, S. J.; ECONOMOU, G.; WHITEHOUSE, R. W.; ADAMS, J. E.; SHALET, S. M. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 78, p. 669-674, 1994.

HOLMES, S. J.; WHITEHOUSE, R. W.; SWINDELL, R.; ECONOMOU, G.; ADAMS, J. E.; SHALET, S. M. Effect of growth hormone replacement on bone mass in adults with adult-onset growth hormone deficiency. **Clin. Endocrinol.**, v. 42, p. 627-633, 1995.

HREBICEK, J.; JANOUT, V.; MALINCIKOVÁ, J. *et al.* Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 87(1):144-147, 2002.

HWU, C.; KWOK, C. F.; LAI, T.; SHIH, K.; LEE, T.; HSIAO, L.; LEE, S.; FANG, V. S.; HO, L. Growth hormone (GH) replacement reduces total body fat and normalizes insulin sensitivity in GH-deficient adults: a report of one-year clinical experience. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 3285-3292, 1997.

IKKOS, D.; LUFT, R.; SJÖGREN, B. Body water and sodium in patients with acromegaly. **J. Clin. Invest.**, v. 33, p. 989-994, 1954.

IKKOS, D.; LJUNGGREN, H.; LUFT, R. Basal metabolic rate in relation to body size and cell mass in acromegaly. **Acta Endocrinol.**, v. 21, p. 237-244, 1956.

IKKOS, D.; LUFT, R.; GEMZELL, CA. The effect of human growth hormone in man. **Acta Endocrinol.**, v. 32, p. 341-361, 1959.

IRANMANESH, A.; VELDHUIS, J. D. Age and relative adiposity are specific negative determinant of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 73, p. 1081-1088, 1991.

JACKSON, A. S.; POLLOCK, M. L. Practical assessment of body composition. **The Physician and Sportsmedicine**, v. 13, p. 76-90, 1985.

JANSSON, J.-O.; EDÉN, S.; ISAKSSON, O. G. P. Sexual dimorphism in the control of growth hormone secretion. **Endocr. Rev.**, v. 6, p. 128-150, 1985.

JEPSON, J. H.; MCGARY, E. E. Hemopoiesis in pituitary dwarfs treated with human growth hormone and testosterone. **Blood**, v. 39, p. 238-248, 1972.

JOHANNSSON, A.; ENGSTRÖM, B.; LJUNGHALL, S.; KARLSSON, F.; BURMAN, P. Gender differences in the effects of long term growth hormone (GH) treatment on bone in adults with GH deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, p. 2002-2007, 1999.

JOHANNSSON, G.; BJARNASON, R.; BRAMNERT, M.; CARLSSON, L. M.; DEGERBLAD, M.; MANHEM, P.; ROSEN, T.; THOREM, M.; BENGTSSON, B.-Å. The individual responsiveness to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults is dependent on the level of GH binding protein, body mass index, age and gender. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 1575-1581, 1996 (a).

JOHANNSSON, G.; ROSEN, T.; LINDSTEDT, G.; BOSAEUS, I.; BENGTSSON, B.-Å. Effect of 2 years of growth hormone treatment on body composition and cardiovascular risk factors in adults with growth hormone deficiency. **Endocrinol. Metab.**, v. 4(Suppl A), p. 3-12, 1996 (b).

JOHANNSSON, G.; ROSEN, T.; BOSAEUS, I.; SJOSTROM, L.; BENGTSSON, B.-Å. Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81., p. 2865-2873, 1996c.

JOHANSSON, G.; MAREN, P.; LONN, L.; OTTOSON, M.; STENLOF, K.; BJORNTORP, P.; SJOSTROM, L.; BENGTSSON, B-Å. Growth hormone treatment of abominably obese men reduces fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism and reduces diastolic blood pressure. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 727-734, 1997 (a).

JOHANSSON, G.; ROSÉN, T.; BENGTSSON, B-Å. Individualized dose titration of growth hormone (GH) during GH replacement in hypopituitary adults. **Clin. Endocrinol.**, v. 47, p. 571-581, 1997 (b).

JOHANSSON, A. G.; BURMAN, P.; WESTERMARK, K.; LJUNGHALL, S. The bone mineral density in acquired growth hormone deficiency correlates with circulating levels of insulin-like growth factor I. **J. Int. Med.**, v. 232, p. 447-452, 1992.

JOHANSSON, J. O.; FOWELIN, J.; LANDIN, K.; LAGER, I.; BENGTSSON, B-Å. Growth hormone-deficient adults are insulin resistant. **Metab. Clin. Exp.**, v. 44, p. 1126-1129, 1995 (a).

JOHANSSON, J. O.; LARSSON, G.; ANDERSSON, M.; ELMGREN, A.; HYNSJO, L.; LINDAHL, A.; LUNDBERG, P. A.; ISAKSSON, O. G.; LINDSTEDT, S.; BENGTSSON, B-Å. Treatment of growth hormone-deficient adults with recombinant human growth hormone increases the concentration of growth hormone in cerebrospinal fluid and affects neurotransmitter. **Neuroendocrinology**, v. 61, p. 57-66, 1995 (b).

JØRGENSEN, J. O.; PEDERSEN, S. A.; THUESEN, L.; JØRGENSEN, J.; INGEMANN-HANSEN, T.; SKAKKEBAEK, N. E.; CHRISTIANSEN, J. S. C. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH deficient adults. **Lancet**, v. 1, p. 1221-1225, 1989 (a).

JØRGENSEN, J. O.; PEDERSEN, S. A.; LAURBERG, P.; WEEKE, J.; SKAKKEBAEK, N. E.; CHRISTIANSEN, J. C. Effects of growth hormone therapy on thyroid function of growth hormone-deficient adults with and without concomitant thyroxine-substituted central hypothyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 69, p. 1127-1132, 1989 (b).

JØRGENSEN, J. O.; MOLLER, J.; LAURSEN, T.; ORSKOV, H.; CHRISTIANSEN, J. S.; WEEKE, J. Growth hormone administration stimulates energy expenditure and extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in a dose-dependent manner and suppresses circadian thyrotrophin levels: studies in GH-deficient adults. **Clin. Endocrinol.**, v. 41, p. 609-614, 1994 (a).

JØRGENSEN, J. O.; THUESEN, L.; MULLER, J.; OVERSEN, P.; SKAKKEBAEK, N. E.; CHRISTIANSEN, J. S. Three years of growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults: near normalization of body composition and physical performance. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 130, p. 224-228, 1994 (b).



KANN, P.; PIEPKORN, B.; SCHEHLER, B.; SCHEHLER, B.; ANDREAS, J.; LOTZ, J.; PRELLWITZ, W.; BEYER, J. Replacement therapy with recombinant human growth hormone in GH-deficient adults. Effects on bone metabolism and bone mineral density in a 2-year prospective study. **Endocrinol. Metab.**, v. 2(Suppl B), p. 103-110, 1995.

KARNIELI, E.; LARON, Z.; RICHER, N. Insulin resistance in GH-deficient adult patients treated with growth hormone: evidence for a postbinding defect *in vivo*. In: Laron, Z.; Buternandt, O. (Ed.). **Growth hormone replacement therapy in adults: pros and cons**. London, Tel Aviv: Freund, 1993; 41-49.

KASSEM, M.; MOSEKILDE, L.; ERIKSEN, E. F. Growth hormone stimulates proliferation of normal human bone marrow stromal osteoblast precursor cells *in vitro*. **Growth Regul.**, v. 4, p. 131-135, 1994.

KAUFMAN, J-M.; Taelman, P.; VERMEULEN, A.; VAN-DEWEGHE, M. Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 74, p. 118-123, 1992.

KEHELY, A.; BATES, P. C.; FREWER, A.; BIRLETT, M.; BLUM, W. F.; MAMESSIER, P.; EZZAT, S.; HO, K. K. Y.; LOMBARDI, G.; LUGER, A.; MAREK, J.; RUSSEL-JONES, D.; SÖNKSEN, P.; ATTANASIO, A. Short-term safety and efficacy of human GH replacement therapy in 595 adults with GH deficiency: a comparison of two dosage algorithms. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, p. 1974-1979, 2002.

KOJIMA, M.; HOSODA, H.; DATE, Y.; NAKAZATO, M.; MATSUO, H.; KANGAWA, K. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**, v. 402, p. 656-660, 1999.

LE ROITH, D.; BONDY, C.; YAKAR, S.; LIU, J-L.; BUTLER, A.; The somatomedin hypothesis: 2001. **Endocr. rev.**, v. 22, p. 53-74, 2001.

LEITE, C. C.; WAJCHENBERG, B. L.; RADOMINSKI, R.; MATSUDA, D.; CERRI, G. G.; HALPERN, A. Intra abdominal thickness by ultrasonography to predict risk factor for cardiovascular disease. **Metabolism**, v. 51, p. 1034-1040, 2002.

LI, C. H.; DIXON, J. S. Human pituitary growth hormone. The primary structure of the hormone: revision. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 146, p. 233-236, 1971.

LONN, L.; JOHANNSSON, G.; SJOSTROM, L.; KVIST, H.; ODEN, A.; BENGTSSON, B-Å. Body composition and tissue distributions in growth hormone deficient adults before and after growth hormone treatment. **Obes. Res.**, v. 4, p. 45-54, 1996.

MATTHEWS, D. R.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S.; NAYLOR, B. A.; TREACHER, D. F.; TURNER, R. C. Homeostasis model assessment: insulin

resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985.

MCGAULEY, G. A. Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. **Acta Paediatr. Scand.**, v. 356(Suppl), p. 70-72, 1989.

MERCHAV, S.; TATARSKY, I.; HOCHBERG, Z. Enhancement of erythropoieses *in vitro* by human growth hormone is mediated by insulin-like growth factor-I. **Br. J. Haematol.**, v. 70, p. 267-271, 1988.

MURRAY, R. D.; SKILLICORN, C. J.; HOWELL, S. J.; LISSET, C. A.; RAHIM, A.; SHALET, S. M. Dose titration and patient selection increases the efficacy of GH replacement in severely GHD adults. **Clin. Endocrinol.**, v. 50, p. 749-757, 1999.

MURRAY, R. D.; HOWELL, S. J.; LISSET, C. A.; SHALET, S. M. Pre-treatment IGF-1 level is the major determinant of GH dosage in adult GH deficiency. **Clin. Endocrinol.**, v. 52, p. 537-542, 2002.

NARICI, M. V.; ROI, G. S.; LANDONI, L.; MINETTI, A. E.; CERRETELLI, P. Changes in force, cross-sectional area and neural activation during strength training and detraining of the human quadriceps. **Eur. J. Appl. Physiol.**, v. 59, p. 310-319, 1989.

NASS, R.; HUBER, R. M.; KLAUSS, V.; MULLER, O. A.; SCHOPOHL, J.; STRASBURGER, C. J. Effects of growth hormone (hGH) replacement therapy on physical work capacity and cardiac and pulmonary function in patients with hGH deficiency acquired in adulthood. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 80, p. 552-557, 1995.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). **Jama**, v. 285, p. 2486-2497, 2001.

NILSSON, A.; SWOLIN, D.; ENERBACK, S.; OHLSSON, C. Expression of functional growth hormone receptors in cultured human osteoblast-like cells. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 80, p. 3483-3488, 1995.

NOVAK, L. P.; HAYLES, A. B.; CLOUTIER, M. D. Effect of HGH on body composition of hypopituitary dwarfs. **Mayo Clin. Proc.**, v. 47, p. 241-246, 1972.

OGILVY-STUART, A. L.; RYDER, W. D.; GATTAMANENI, H. R.; CLAYTON, P. E.; SHALET, S. M. Growth hormone and tumor recurrence. **Br. Med. J.**, v. 20, p. 1601-1605, 1992.

O'HALLORAN, D. J.; TSATSIOULIS, A.; WHITEHOUSE, R. W.; HOLMES, S. J.; ADAMS, J. E.; SHALET, S. M. Increased bone density after recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with isolated GH deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 76, p. 1344-1348, 1993.

OHLSSON, C.; BENGTTSSON, B.-Å.; ISAKSSON, O. G.; ADREASSEN, T. T.; SLOOTWEG, M. C. Growth hormone and bone. **Endocrine Rev.**, v. 19, p. 55-79, 1998.

OLIVECRONA, H.; ERICSSON, A.; BERGLUND, L.; ANGELIN, B. Increased concentration of serum lipoprotein (a) in response to growth hormone treatment. **Br. Med. J.**, v. 306(6894), p. 1726-1727, 1993.

ORME, S. M.; SEBASTIAN, J. P.; OLDROYD, B.; STEWART, S. P.; GRANT, P. J.; STICKLAND, M. H.; SMITH, M. A.; BELCHETZ, P. E. Comparison of measures of body composition in a trial of low dose growth hormone replacement therapy. **Clin. Endocrinol.**, v. 37, p. 453-459, 1992.

O'SULLIVAN, A. J.; KELLY, J. J.; HOFFMAN, D. M.; FREUND, J.; HO, K. K. Y. Body composition and energy expenditure in acromegaly. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 78, p. 381-386, 1994.

PELLETIER, G.; ROBERT, F.; HARDY, J. Identification of human anterior pituitary cells by immunoelectron microscopy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 46, p. 534-542, 1978.

PORRETTI, S.; GIAVOLI, C.; RONCHI, C.; LOMBARDI, G.; ZACCARIA, M.; VALLE, D.; AROSIO, M.; BECK-PECCOZ, P. Recombinant human GH replacement therapy and thyroid function in a large group of adult GH-deficient patients: when does L-T4 therapy become mandatory? **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, p. :2042-2045, 2002.

POSTEL-VINAY, M. C. Growth hormone-binding protein: biological significance. **Acta Paediatr.**, v. 85 (Suppl 417), p. :98-101, 1996.

PRESS, M. Growth hormone and metabolism. **Diabetes Metab. Rev.**, v. 4, p. 391-414, 1988.

RABEN, M. S. Clinical use of human growth hormone. **N. Engl. J. Med.**, v. 266, p. 82-86, 1962.

RAHIM, A.; HOLMES, S. J.; ADAMS, J. E.; SHALET, A. M. Long term change in the bone mineral density of adults with adult onset growth hormone (GH) deficiency in response to short or long-term GH replacement therapy. **Clin. Endocrinol.**, v. 48, p. 463-469, 1998.

RAHIM, A.; TOOGOOD, A. A.; SHALET, S. M. The assessment of growth hormone status in young males using a variety of provocative agents. **Clin. Endocrinol.**, v. 45, p. 557-562, 1996.

ROSE, S. R.; MUNICCHI, G.; BARNES, K. M.; KAMP, G. A.; URIARTE, M. M.; ROSS, J. L.; CASSORLA, F.; CUTLER, Jr. G. B. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 73, p. 428-435, 1991.

ROSÉN, T.; BENGTSSON, B-Å. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. **Lancet**, v. 336, p. 285-288, 1990.

ROSEN, T.; EDEN, S.; LARSON, G.; WILHELMSEN, L.; BENGTSSON, B-Å. Cardiovascular risk factors in patients with growth hormone deficiency. **Acta Endocrinol.**, v. 129, p. 195-200, 1993 (a).

ROSÉN, T.; HANSSON, T.; GRANHED, H.; SZUCS, J.; BENGTSSON, B-Å. Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency. **Acta Endocrinol.**, v. 129, p. 201-206, 1993 (b).

ROSÉN, T.; BOSÄUS, I.; TÖLLI, J.; LINDSTEDT, G.; BENGTSSON, B-Å. Increased body fat mass and decreased extracellular fluid volume in adults with growth hormone deficiency. **Clin. Endocrinol.**, v. 38, p. 63-71, 1993 (c).

ROSÉN, T.; WIREN, L.; WILHELMSEN, L.; WIKLUND, I.; BENGTSSON, B-Å. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. **Clin. Endocrinol.**, v. 40, p. 111-116, 1994.

ROSÉN, T.; WILHELMSEN, L.; LANDIN-WILHELMSEN K.; LAPPAS, G.; BENGTSSON, B-Å. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. **Eur J. Endocrinol.**, v. 137, p. 240-245, 1997.

ROSENBAUM, M.; GERTNER, J. M.; LEIBEL, R. Effects of systemic growth hormone (GH) administration on regional adipose tissue distribution and metabolism in GH-deficient children. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 69, p. 1274-1281, 1989.

ROSENFALCK, A. M.; MAGHSOUDI, S.; FISKE, S.; JORGENSEN, J. O. L.; CHRISTIANSEN, J. S.; HILSTED, J.; VOLUND, A. A.; MADSBAD, S. The effect of 30 months of low dose replacement therapy with recombinant human growth hormone (rhGH) on insulin and C-peptide kinetics, insulin secretion, insulin sensitivity, glucose effectiveness, and body composition in GH-deficient adults. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 85, p. 4173-4181, 2000.

RUSSELL-JONES, D. L.; WEISSBERGER, A. J.; BOWES, S. B.; KELLY, J. M.; THOMASON, M.; UMPLEBY, A. M.; JONES, R. H.; SONKSEN, P. H. The effects of growth hormone on protein metabolism in adults growth hormone deficient patients. **Clin. Endocrinol.**, v. 38, p. 427-431, 1993.

SAGGESE, G.; BARONCELLI, G. I.; BERTELLONI, S.; CINQUANTA, L.; DI NERO, G. Effects of long-term treatment with growth hormone on bone mineral metabolism in children with growth hormone deficiency. **J. Pediatr.**, v. 122, p. 37-45, 1993.

SALOMON, F.; CUNEO, R. C.; HESP, R.; SÖNKSEN, P. H. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. **N. Engl. J. Med.**, v. 321, p. 1797-1803, 1989.

SALOMON, F.; CUNEO, R. C.; UMPLEBY, A. M.; SONKSEN, P.H. Interactions of body fat and muscle mass with substrate concentrations and fasting insulin levels in adults with growth hormone deficiency. **Clin. Sci.**, v. 87, p. 201-206, 1994.

SARTORIO, A.; CONTI, A.; MONZANI, M.; MORABITO, F.; FAGLIA, G. Growth hormone treatment in adults with GH deficiency: effects on new biochemical markers of bone and collagen turnover. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 16, p. 893-898, 1993.

SAWIN, C. T.; GELLER, A.; WOLF, P. A.; BELANGER, A. J.; BAKER, E.; BACHARACH, P.; WILSON, P. W.; BENJAMIN, E. J.; D'AGOSTINO, R. B. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older patients. **New Engl. J. Med.**, v. 331, p. 1249-1252, 1994.

SHALET, S. M.; BRENNAN, B. M.; REDDINGUIS, R. E. Growth hormone therapy and malignancy. **Horm. Res.**, v. 48(Suppl 4), p. 29-32, 1997.

SHALET, S. M. Growth hormone (GH) replacement therapy: cancer in children receiving GH. **Growth Horm. IGF Res.**, v. 10 (Suppl A), p. 549, 2000 (a).

SHALET, S. M. Therapeutic controversy – Treatment of growth hormone deficiency in adults - **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 85, p. 937-939, 2000 (b).

SIMPSON, H.; SONKSEN, P. Therapeutic controversy – Treatment of growth hormone deficiency in adults - **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 85, p. 939-942, 2000 .

SLOOTWEG, M. C.; VAN BUUL-OFFERS, S. C.; HERMANN-ERLEE, M. P. M.; VAN DER MEER, J. M.; DUURSMA, S. A. Growth hormone is mitogenic for fetal mouse osteoblasts but not for undifferentiated bone cells. **J. Endocrinol.**, v. 116, p. 11-13, 1988.

SNEL, Y. E.; BRUMMER, R. J.; DOERGA, M. E.; ZELISSEN, P. M.; BAKKER, C. J.; HENDRIKS, M. J.; KOPPESCHAAR, H. P. Adipose tissue assessed by magnetic resonance imaging in growth hormone-deficient adults: the effect of growth hormone replacement and a comparison with control subjects. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 61, p. 1290-1294, 1995 (a).

SNEL, Y. E.; DOERGA, M. E.; BRUMMER, R. M.; ZELISSEM, P. M.; KOPPESCHAAR, H. P. Magnetic resonance imaging-assessed adipose tissue and serum lipid and insulin concentrations in growth hormone-deficient adults. Effect on growth hormone replacement. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 15, p. 1543-1548, 1995 (b).

SÖNKSEN, P. H.; CRISTIENSEN, J. S.; (on behalf of the Growth Hormone Research Society). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency. **Growth. Horm. IGF Res.**, v. 8, p. 89-92, 1998.

SPINA, L. D. C.; SOARES, D. V.; CONCEIÇÃO, F. L.; BRASIL, R. R. L. O.; SILVA, E. M. C.; LOBO, P. M.; COSTA, A. J. L.; VAISMAN, M. Avaliação do

Metabolismo glicídico e da gordura visceral em adultos deficientes de hormônio de crescimento. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 46, p. 536-543, 2002..

STABLER, B.; TURNER, J. R.; GIRDLER, S. S.; LIGHT, K. C.; UNDERWOOD, L. E. Reactivity to stress and psychological adjustment in adults with pituitary insufficiency. **Clin. Endocrinol.**, v. 36, p. 467-473, 1992.

STRACKE, H.; SCHULZ, A.; MOELLER, D.; ROSSOL, S.; SCHATZ, H. Effect of growth hormone on osteoblasts and demonstration of somatomedin-C/ IGF-1 in bone organ culture. **Acta. Endocrinol.**, v. 107, p. 16-24, 1984.

STROBL, J. S.; THOMAS, M. J. Human growth hormone. **Pharmacol. reviews**, v. 46, p. 1-34, 1994.

TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H. The effect of human growth hormone on subcutaneous fat thickness in hyposomatotropic and panhypopituitary dwarfs. **J. Endocr.**, v. 30, p. 263-275, 1967.

TER MAATEN, J. C.; DE BOER, H.; ROSS, J. C.; LIPS, P.; VAN DER VEEN, E. A. Long-term effects of growth hormone treatment on bone density [Abstract O-003]. **Endocrinol. Metab.**, v. 4 (Suppl A), p. 8, 1997.

THOREN, M.; SOOP, M.; DEGERBLAD, M.; SAAF, M. Preliminary study of the effects of growth hormone substitution therapy on bone mineral density and serum osteocalcin levels in adult growth hormone deficiency. **Acta Endocrinol.**, v. 128 (Suppl 2), p. 41-43, 1993.

TOMLINSON, J. W.; HOLDEN, N.; HILLS, R. K.; WHEATLEY, K.; CLAYTON, R. N.; BATES, A. S.; SHEPPARD, M. C.; STEWART, P. M, and the West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Association between premature mortality and hypopituitarism. **Lancet**, v. 357, p. 423-431, 2001.

TOOGOOD, A. A.; O'NEIL, P. A.; SHALET, S. M. Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 460-465, 1996.

TOOGOOD, A. A.; SHALET, S. M. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. In Bengtsson B-A.; Monson, I. P. (Ed.). **GH Replacement in Adults - The first 5 years of KIMS**. Oxford PharmaGenesis, 2000; p. 42.

VÄLIMÄKI, M. J.; SALMELA, P. I.; SALMI, J.; VIKARI, J.; KATAJA, M.; TURUNEN, H.; SOPPI, E. Effects of 42 months of GH treatment on bone mineral density and bone turnover in GH-deficient adults. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 140, p. 545-554, 1999.

VAN CAUTER, E.; COPINSCHI, G. Interrelationships between growth hormone and sleep. **Growth Horm. IGF Res.**, v. 10(Suppl B), p. 57-62, 2000.

VAN DER BERG, G.; VELDHUIS, J. D.; FRÖLICH, M.; ROELFSEMA, F. An amplitude-specific divergence in the pulsatile mode of GH secretion underlies the

gender difference in mean GH concentrations in men and premenopausal women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 2460-2467, 1996.

VANCE, M. L.; MAURAS, N. Growth hormone therapy in adults and children. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, p. 1206-1216, 1999.

VANDEWEGHE, M.; TAELEMAN, P.; KAUFMANN, J. M. Short and long-term effects of growth hormone treatment on bone turnover and bone mineral content in adult growth hormone-deficient males. **Clin. Endocrinol.**, v. 39, p. 409-415, 1993.

VELDHUIS, J. D. The neuroendocrine regulation and implications of pulsatile GH secretion: gender effects. **The Endocrinologist**, v. 5, p. 198-213, 1995.

WALLACE, J. D.; CUNEO, R. C.; ALFORD, F.; HANDELSMAN, D.; BURGER, H. The Australian Adult Growth Hormone Study Group. Prediction of response to growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. **Growth Horm. & IGF Res.**, v. 8 (Suppl B), p. 193, 1998.

WEAVER, J. U.; MONSON, J. P.; NOONAN, K.; JOHN, W. G.; EDWARDS, A.; EVANS, K. A.; CUNNINGHAM, J. The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensitivity, and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 80, p. 153-159, 1995.

WELTMAN, A.; WELTMAN, J. Y.; HARTMAN, M. L.; ABBOTT, R. D.; ROGOL, A. D.; EVANS, W. S.; VELDHUIS, J. D. Relationship between age, percentage body fat, fitness and 24 hour growth hormone release in healthy young adults: effects of gender. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 78, p. 543-548, 1994.

WHITEHEAD, H. M.; BOREHAM, C.; MCILRATH, E. M.; SHERIDAN, B.; KENNEDY, L.; ATKINSON, A. B.; HADDEN, D. R. Growth hormone treatment of adults with growth hormone deficiency: results of a 13 month placebo controlled cross-over study. **Clin. Endocrinol.**, v. 36, p. 45-52, 1992.

WIREN, L.; BOGUSZEWSKI, C. L.; JOHANSSON, G. Growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient women during pregnancy. **Clin. Endocrinol.**, v. 57, p. 253-259, 2002.

WÜSTER, C.; SLENCZKA, E.; ZIEGLER, R. Increased prevalence of osteoporosis and arteriosclerosis in conventionally substituted anterior pituitary insufficiency: need for additional growth hormone substitution ? **klinische wochenschrift**, v. 69, p. 769-773.

WÜSTER, C. Fracture rates in patients with growth hormone deficiency. **Horm. Res.**, v. 54 (Suppl 1), p. 31-35, 2000.

ZADIK, Z.; STUART, A. C.; MCCARTER, R. J.; MEISTAS, M.; KOWARSKI, A. A. The influence of age on the 24-hour integrate concentration of growth hormone in normal individuals. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 60, p. 513-516, 1985.

**ANEXO 1 - CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA**



Curitiba, 25 de fevereiro de 1.999.

Ilmo(a) Sr(a).  
Dr (a) Daniele Cristina Tokars  
Departamento de Clínica Médica  
Neste

Prezado (a) Senhor (a):

Comunico-lhe que o Projeto de Pesquisa intitulado " **USO DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO EM ADULTOS COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO** " está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde e o referido Projeto, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram aprovados em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em reunião realizada no dia 23/02/99.

Sendo o que se apresenta para o momento, subscrevo-me,

Atenciosamente



**Prof. Renato Tambara Filho**  
Coordenador do Comissão de Ética Médica e do Comitê de  
Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR

**ANEXO 2 - DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO**

### **3.5. -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

- a) Você tem um tipo de doença denominado de: DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO, e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado USO DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO RECOMBINANTE EM PACIENTES ADULTOS COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é estudar a eficácia do uso do Hormônio de Crescimento (GH) a longo prazo, no que diz respeito à melhora na qualidade de vida, redução de fatores de risco cardiovasculares, melhora da densidade óssea e diminuição da gordura corporal, o que tem sido demonstrado em trabalhos anteriores.
- c) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer exames periódicos como: exames de sangue ( de 6 / 6 meses), tomografia e ecografia ( anualmente), eletrocardiograma, entre outros, além da consulta médica para que seja possível a avaliação de seu bem estar geral e dos efeitos do tratamento.
- d) Como em qualquer tratamento você poderá experimentar alguns desconfortos, como um discreto inchaço nos tornozelos e dedos devido a acúmulo de fluido (edema), o que pode ser controlado com redução gradativa das doses da medicação, e realização de exames como coleta de sangue e outros sem maiores riscos à sua saúde.
- e) As pesquisas até agora realizadas não demonstraram riscos envolvam o seu tratamento.
- f) Para tanto você deverá comparecer no HOSPITAL DE CLÍNICAS ou em outro serviço previamente determinado para consultas médicas de acompanhamento e realização de exames de laboratório, mensalmente nos três primeiros meses de tratamento, e então de 6 / 6 meses até o final do tratamento. Exames radiológicos deverão ser repetidos a cada 2 anos. A duração do tratamento será de 05 (cinco) anos.
- g) Contudo os benefícios esperados são: redução da gordura corporal; aumento do tecido muscular e da densidade óssea; redução dos fatores de risco cardiovasculares, aumento na capacidade de exercício além de melhora do bem estar geral.
- h) Os médicos: Dr César Boguszewski e Dra Daniele Cristina Tokars poderão ser contatados através do telefone 360-1800, R.6224 (Hospital de Clínicas – SAM 06) de Segunda a Sexta feira no período da tarde. São os responsáveis pelo seu tratamento e farão o acompanhamento através de: consultas médicas periódicas e realização de exames laboratoriais conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.
- i) Para o tratamento da deficiência de Hormônio de Crescimento não há tratamento alternativo ao que está sendo proposto.
- j) Você receberá todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.
- l) Neste estudo será utilizado um grupo controle, o que significa que um grupo de pacientes não receberá este tratamento, o que permitirá a comparação dos resultados obtidos com ou sem tratamento.
- m) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, poderá retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento anterior, que está assegurado.

n) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida

o) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa ( exames, medicamentos, etc...) não são da responsabilidade do paciente.

p) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio H.C.

q) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, \_\_\_\_\_, li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

_____	Data	_____
Data		
Assinatura do paciente	____/____/____	Nome do pesquisador
____/____/____		

**ANEXO 3 - VALORES DE REFERÊNCIA DE IGF-1**

## Valores de Referência do IGF-1

## XII. EXPECTED VALUES

Each individual laboratory should establish its own expected values. The table below describes serum IGF-I levels measured in three separate studies using the DSL-5600 ACTIVE® IGF-I IRMA Kit. Pediatric data were obtained for children with normal heights and growth patterns. All values are expressed in ng/mL.

AGE (years)	MALE				
	N	Mean	SD	Median	Absolute Range
7 - 8	33	193.4	92.3	169.0	23.9 - 392.0
8 - 9	22	182.2	63.7	199.5	81.4 - 290.0
9 - 10	24	222.3	125.7	201.5	72.0 - 526.0
10 - 11	22	151.6	70.0	156.0	30.0 - 289.0
11 - 12	24	175.2	118.8	135.0	29.0 - 466.0
12 - 13	19	255.6	130.3	234.0	55.0 - 570.0
13 - 14	28	397.0	218.2	384.0	71.0 - 972.0
14 - 15	15	576.9	241.1	551.0	153.0 - 995.0
15 - 16	16	530.4	121.5	518.5	358.0 - 870.0
16 - 18	20	454.4	111.6	476.0	239.0 - 630.0
18 - 20	23	489.0	206.7	475.0	197.0 - 956.0
20 - 23	29	420.1	114.7	413.0	215.0 - 628.0
23 - 25	23	320.7	106.3	304.0	169.0 - 591.0
25 - 30	47	236.7	81.2	241.0	119.0 - 476.0
30 - 40	41	211.9	102.5	188.0	100.0 - 494.0

AGE (years)	FEMALE				
	N	Mean	SD	Median	Absolute Range
7 - 8	20	205.0	111.9	185.5	20.0 - 484.0
8 - 9	12	275.3	96.1	295.0	22.1 - 383.0
9 - 10	21	277.6	119.6	289.0	30.0 - 428.0
10 - 11	21	307.3	158.7	277.0	108.0 - 648.0
11 - 12	17	358.2	186.0	340.0	97.0 - 699.0
12 - 13	21	444.9	226.4	481.0	163.0 - 991.0
13 - 14	26	489.0	165.0	493.0	203.0 - 831.0
14 - 15	18	499.3	135.9	504.0	288.0 - 756.0
15 - 16	21	494.2	142.7	499.0	261.0 - 752.0
16 - 18	21	436.9	120.8	471.0	236.0 - 624.0
18 - 20	15	367.9	106.1	341.0	193.0 - 575.0
20 - 23	25	288.9	109.8	279.0	110.0 - 521.0
23 - 25	19	274.9	93.1	273.0	129.0 - 480.0
25 - 30	45	253.5	106.6	236.0	96.0 - 502.0
30 - 40	24	217.7	76.2	209.0	130.0 - 354.0

AGE (years)	MALE AND FEMALE COMBINED				
	N	Mean	SD	Median	Absolute Range
30 - 40	80	214.0	88.3	193.5	100.0 - 494.0
40 - 50	43	180.4	48.3	175.0	101.0 - 303.0
50 - 70	41	153.7	49.3	145.0	78.0 - 258.0

**ANEXO 4 - DADOS INDIVIDUAIS**

Paciente	Sexo	Idade	CI / CA	Etiologia	Rep T4	Rep cort	Rep Mineralc	Rep gonad	Rep Ddvp	Outras	Raça	Tabag	Radioter	Temp s/ GH
1	F	52	CA	Sheehan	X	X		X			branca	não		11
2	F	48	CA	Sheehan	X	X		X			branca	não		24
3	F	29	CA	Craniofaringio	X	X		X		hidantal	branca	não		6
4	F	48	CA	Prolactinoma	X	X		X			branca	não		3,3
5	F	36	CA	Tu hipofisário	X	X		X			amarela	não		8
6	F	58	CA	Sheehan	X	X		X			branca	não		11
7	F	41	CI	Def Pit 1	X						branca	não		41
8	F	31	CI	Sela Vazla	X	X		X			branca	não		14
9	F	35	CA	Sheehan	X	X		X			branca	não		4
10	F	54	CA	Sheehan	X	X		X			branca	não		25
11	F	23	CI	Craniofaringio	X	X		X	X		branca	não		5
12	M	42	CA	Craniofaringio	X	X		X	X		branca	não		20
13	M	46	CI	Panhipo Idiop	X			X			branca	não		3
14	M	43	CA	Panhipo Pós	x	x		x			branca	não		8
15	M	57	CA	Acromegalia	X	X		X			parda	não		2
16	M	29	CA	Germinoma	X	X		X	X		branca	não		1,6
17	M	37	CA	Tu hipofisário	X	X					branca	sim		1
18	M	21	CA	Prolactinoma	X			X			branca	não		2,7



Paciente	Estatura	Peso basal	Peso 12m	IMC basal	IMC 12m	CA basal	CA 12m	PC basal	PC 12m	BIA basal	BIA 12m	DXA tt bas	DXA tt 12m	DXA mss bas	DXA mss12m	DXA mli bas	DXA mli 12m	DXA trc bas	DXA trc 12m
1	149	78	78	35,1	35	109,5	106	32,3	35,4	47,8	49,9	30,9	32,8	37,2	38,2	30,4	31,5	31,3	33,8
2	156	55	55	22,6	22,6	76,2	75	36,2	31,3	41,4	37,4	40,2	37,1	33,8	28,7	47,3	44,5	41,9	38,7
3	163,5	67	71	25	26,4	89	88	39,8	41,4	35,2	33	31,8	34,2	33	34	31,7	31,9	34,3	39,6
4	159	83	79	32,9	31,3	105	95	46	46	43,2	42,8	44	39,4	47,1	40,6	49,5	46,5	45,5	42,7
5	159	60,4	60	22,2	23,8	82	79	32,9	30,3	35,2	31,1	36,8	34,6	32,8	30,2	37,2	36,9	36	37,4
6	147,4	54	55	25,7	26,1	92	94	34,7	43,5	55,1	50,6	45	42,1	48,6	41,4	44,5	41	49,2	40,5
7	118,5	53	53	38,1	37,5	100	96	39,5	x	58,4	x	53,6	50,8	61,3	56	55,9	51,8	54,7	52,6
8	144,5	56	53	26,6	25,23	80,5	77	35,7	31,3	34,7	36,8	37,2	35,1	28,7	23,8	40,5	38,7	38,6	36,6
9	163	74	73	27,9	27,5	91	89	39,4	40,1	39	36,9	37,8	37,5	37,4	33,1	41,2	39,1	38,9	40,1
10	151	59	60	26,2	26,31	90	94	28,9	38,8	40,6	40,4	37,7	36,7	40,9	41,9	36,1	36,2	40,2	39,3
11	150,5	74	75,5	32	33,5	104	102	40,9	44,1	40,9	44	48,9	47,2	46,9	46,9	52,3	53,4	49,6	46,3
12	173,5	93	94	30,6	31,4	105	104,5	17,8	19,8	18,7	19,2	15,8	18,3	10	14,1	14,5	14,3	19,6	23,9
13	151,7	58,9	60	25,6	26,31	86	89,5	18,9	16,6	26,2	22,8	20,9	17,8	14,3	11,5	21,1	18,9	25	20,8
14	161,7	62	62	23,6	23,6	85	85	25,4	25,5	27,9	29,5	30	26,5	22,6	20,1	31,7	27,5	32,6	28,3
15	175	76	77	25,3	25,4	98	94	19,6	19,3	19,8	19,2	15,5	12,4	9,3	6,3	15	10,9	18,5	15,6
16	179	115	109	35,4	33,6	115	113	40,1	39,5	30,7	30,2	28,6	28,6	22,9	23	30,8	30,6	28,5	28,5
17	179	82	77	25,9	24,3	96	90	28,6	26	28,4	24,6	29,9	23,4	24,6	16,6	30,9	23,9	33,2	26,7
18	188,6	97	97	27,1	27,1	104	104	31	23,7	27,4	25,6	32	27,8	30,1	25,8	33,7	29,4	33,6	29,2

Paciente	Kg G total ba	Kg G total 12n	Kg G mss ba	Kg G mss 12n	Kg G mli bas	Kg G mli 12 n	Kg G trc bas	Kg G trc 12 n	Kg MM tt bas	Kg MM tt 12n	Kg MM mss	Kg MM mss 1	Kg MM mli ba	Kg MM mli 12	Kg MM trc ba	Kg MM trc 12
1	23,718	25,539	2,901	3,332	7,616	7,249	11,728	13,347	50,931	50,096	4,907	5,398	17,462	15,747	25,73	26,181
2	20,87	19,164	1,284	1,089	8,575	7,851	10,157	9,435	28,908	30,305	2,513	2,709	9,566	9,785	14,107	14,941
3	21,027	24,21	2,077	2,159	7,274	7,5	10,579	13,303	43,074	43,237	4,21	4,196	15,651	16,017	20,29	20,322
4	37,947	33,331	4,798	3,405	14,696	13,073	16,525	15,159	42,173	42,395	5,379	4,972	15,008	15,037	19,772	20,31
5	21,701	17,436	1,474	1,629	6,428	6,417	8,125	9,857	30,719	33,05	3,016	3,379	10,829	11,377	14,441	17,403
6	23,699	21,333	2,09	1,603	7,783	7,366	12,679	10,937	27,441	31,171	2,213	2,267	9,721	10,613	13,111	16,081
7	27,598	26,225	2,601	2,691	8,037	7,836	15,608	14,13	22,618	23,681	1,643	2,112	6,329	7,292	12,952	12,753
8	20,258	18,109	1,236	0,92	7,302	6,509	10,193	9,243	32,246	31,508	3,065	2,949	10,714	10,299	16,213	15,977
9	27,086	26,815	3,07	2,258	9,732	8,813	13,647	14,187	43,231	41,998	5,139	4,562	13,865	13,736	21,465	21,23
10	21,724	21,544	2,23	2,599	5,525	6,097	12,521	11,615	34,048	35,312	3,219	3,606	9,775	10,724	18,65	17,906
11	34,86	34,105	3,125	3,184	12,79	13,959	17,106	15,557	34,437	36,354	3,54	3,606	11,677	12,186	17,406	18,039
12	14,433	16,019	0,893	1,402	4,355	4,701	8,457	9,229	72,998	74,311	8,071	8,592	25,634	25,894	34,607	35,33
13	12,086	10,714	0,828	0,665	3,967	3,706	6,539	5,712	43,08	46,645	4,948	5,107	14,86	15,945	19,621	21,809
14	17,764	15,31	1,289	1,013	6,423	5,082	8,853	7,969	39,603	40,561	4,418	4,023	13,822	13,409	18,274	20,226
15	11,832	9,6	0,742	0,471	3,43	2,425	6,831	6,024	61,458	64,245	7,214	6,976	19,392	19,913	30,107	32,541
16	30,818	29,723	2,241	2,347	11,678	11,189	15,577	14,833	76,825	74,203	7,555	7,845	26,223	25,425	39,147	37,176
17	24,391	17,792	2,355	1,331	7,942	5,577	12,503	9,721	53,732	54,997	7,233	6,685	17,739	17,783	25,154	26,658
18	30,184	27,216	2,785	2,455	11,388	10,263	14,385	13,088	60,719	67,141	6,455	7,074	22,393	24,61	28,411	31,66

Paciente	ECO lpm bas	ECO lpm 12m	Din MD bas	Din MD 12m	Din ME bas	Din ME 12m	Din ESCP bas	Din ESCF 12m	Din DORS bas	Din DORS 12m	g/cm² CL bas	g/cm² CL 12m	g/cm² FT bas	g/cm² FT 12m	g/cm² CF bas	g/cm² CF 12m
1	25	25	11		13	22	20	18	40	58	0,701	0,727	0,899	0,956	0,827	0,853
2	21	17	15	15	23	20	17	14	58	55	1,177	1,187	0,817	0,808	0,809	1,187
3	21	23	18	29	23	25	18	18	62	60	0,94	1,009	0,795	0,822	0,756	0,759
4	25	28	17	24	21	24	14	25	65	70	x	x	x	x	x	x
5	25	25	12	10	12	10	12	10	40	40	1,225	1,239	x	1,163	x	1,124
6	25	24	5	5	5	7	5	5	20	20	0,872	0,839	0,698	0,761	0,643	0,664
7	35	32	12	10	10	6	12	5	20	10	1,108	1,121	0,985	0,995	0,758	0,799
8	23	23	15	23	15	25	13	14	40	65	1,101	1,112	0,881	0,89	0,855	0,844
9	29	32	20	30	22	25	17	20	90	80	1,256	1,321	0,887	0,923	0,871	0,923
10	20	20	12	15	13	13	8	10	15	45	0,852	0,934	0,937	0,945	0,838	0,872
11	38	32	10	12	8	4	15	10	20	18	0,988	1,058	0,904	0,963	0,912	1,043
12	20	19	34	35	36	35	46	55	98	111	1,483	1,518	x	1,323	1,188	1,23
13	14	16	30	50	35	50	32	35	100	90	1,318	1,365	1,231	1,259	1,245	1,247
14	19		10	11	19	19	20	22	70	80	0,894	0,902	0,741	0,771	0,721	0,733
15	19	15	60	50	62	45	35	40	120	120	1,378	1,331	0,823	0,888	0,87	0,847
16	28		27	45	25	41	47	42	160	130	1,389	x	x	x	1,229	x
17	18	17	55	40	50	38	34	35	130	100	1,231	1,244	1,019	0,992	0,964	0,985
18	27	22	40	35	30	45	20	25	80	105	1,149	1,197	1,011	1,042	0,972	1,07

Paciente	CL basal T-sco	CL 12m T-sco	FT basal T-sco	FT 12m T-sco	CF basal T-sco	CF 12m T-sco	CL bas Z-sco	CL 12m Z-sco	FT bas Z-sco	FT 12m Z-sco	CF bas Z-sco	CF 12m Z-sco
1	-4,2	-3,9	-0,8	-0,4	-1,3	-1,1	-4	-3,5	-0,7	-1,1	-0,9	-0,6
2	-0,2	-0,1	-1,5	-1,6	-1,4	-1,6	0,4	0,6	-1	-1	-0,7	-0,9
3	-2,2	-1,6	-1,7	-1,5	-1,9	-1,8	-2,2	-1,8	-1,8	-1,6	-1,9	-2
4	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
5	0,2	0,3	x	1,4	x	1,2	0,5	0,5	x	1,5	x	1,4
6	-2,7	-3	-2,5	-2,5	-2,8	-2,8	-1,2	-1,4	-1,5	-0,9	-1,5	-1,3
7	-0,7	-0,7	-0,3	0	-1,8	-1,5	-0,3	-0,3	0,1	0,4	-1,4	-1
8	-0,8	-0,7	-1	-0,9	-1	-1,1	-0,5	-0,3	-0,8	-0,6	-0,8	-0,8
9	0,5	1	-0,9	-0,6	-0,9	-0,8	0,2	0,7	-1,1	-0,8	-1	-0,9
10	-2,9	-2,2	-0,5	-0,5	-1,2	-0,9	-1,8	-1,1	0,2	0,3	-0,3	0,1
11	-1,8	-1,2	-0,8	-0,3	-0,6	0,5	-2	-1,5	-1,1	-0,6	-0,9	0,2
12	2,03	2,3	x	1,8	0,98	1,2	1,63	1,9	x	1,8	1,14	1,4
13	0,6	1	1,1		1,3	1,4	1,4	1,8	1,9	2,1	2,3	2,3
14	-2,9	-2,8	-2,7	-2,5	-2,7	-2,6	-2,3	-2,2	-2	-1,8	-1,9	-1,8
15	1,1	0,8	-2,1	-1,6	-1,5	-1,7	1,5	1,1	-1,5	-1	-0,7	-0,9
16	1,2	x	1,7	x	1,2	x	0,5	x	1,1	x	0,7	x
17	-0,1	0	-0,5	-0,8	-0,8	-0,7	-0,2	0,1	-0,5	-0,5	-0,7	-0,4
18	-0,8	-0,4	-0,6	-0,4	-0,7	0	-1,4	-1	-1,3	-1	-1,5	-0,7

Paciente	IGF-1 bas	IGF-1 1m n	IGF-1 3m n	IGF-1 6m n	IGF-1 12m	glicose bas r	glicose 12m r	Insul basal	Insul 12m	HOMA r bas	HOMA r 12m	CT basal	CT 12m	HDL basal	HDL 12m	LDL basal	LDL 12m	TG basal	TG 12m
1	95	180		12	167,2	91	105	19,1	29,5	4,2	7,64	233	212	55	55	149,6	125	142	160
2	169,4	86	206	160	290	69	71	7,7	4,7	1,3	0,8	189	178	38	43	136	125	77	51
3	15,3	80		12	75,2	76	84	12	16,2	2,2	3,3	197	140	44	34	142	97	57	44
4	56	160	209	306	143,2	88	94	13,2	17,7	2,8	4,1	223	171	37	53,4	164,2	99	109	98
5	7,2	88	170	106	292,8	82	79	10,5	12,7	2,1	2,4	176	228	45	48,6	116,4	160	73	97
6	95	320		4,8	172,8	91	79	19,1	53	4,2	9,1	233	245	55	71,9	222		149	
7	160			14,4	26,4	95	97	9,8	9,7	2,2	2,3	247	187	36	36	183,2	122,8	139	141
8	18	206	102	7,2	9,6	78	77	7,2	7,8	1,3	1,4	234	232	35	38	169,4	166,2	148	139
9	4,8				7,2	78	80	7,7	14,3	1,4	2,8	169		62		60		241	
10	29			9,6	9,6	81	75	8	8,6	1,5	1,5	282	278	55	53	201,4	195,8	128	146
11	24,6				160	88	81	5,2	23,4	1,1	4,6	245	219	49	42	157,4	157,4	92	98
12	126	240	96	14,4	14,4	100	107	8	4,7	1,9	1,2	239	226	40	39	183,4	82,8	78	52
13	20	90	120	133	78,2	72	87	5,6	16,9	0,9	3,6	184	253	39	41	133	185,6	59	132
14	140			28	9,6	62,5	71	5,7		0,8		148,7		32,4		96,2		100,7	
15	9,6	106	140	160	140,8	75	73	6,5	5,6	1,2	1	210	158	56	47	131,6	93	112	86
16	24		7,2			78	77	6,4		1,2		283		35		167,4		403	
17	177	207	140	120	170,4	82	93	12,7	7,2	2,5	1,6	319	108	48	48,1	239	49,5	165	52
18	212,8	180	106	190	506,4	79	92	10,3	13	2	2,9	214	190	38,2	46,9	164,6	126,7	74	82

## ANEXO 4 - DADOS INDIVIDUAIS

conclusão

Paciente	T3 basal	T3 12m	T4T basal	T4T 12m	T4L basal	T4 L 12m	Cortis 6m	Cortis 12m	Testo bas	Testo 12m
1	140	94,03	13,2	8,08	1,9	0,91				
2	88	94	9,5	8,7	1,12	1,27				
3	119	162		10,8	1,69	1,92	8,54	2,30ug/dL		
4	117	94,1	8,6	9,79	0,9					
5	85,5	81,4	8,7	5,2	1,2	0,8		1,7ug/dL		
6	140	150,8	13,2	11,1	1,9	1,3				
7	79,8	88,57			1,6	1,44				
8	100	98,53	6,5		0,91	0,96				
9	92,4	99			0,79	1,3				
10	111,23		13,05		1,07	1,14				
11	99,9	93,4	9,21		1,15	1,22				
12	93,8	118,9	6,2	5,3	0,78	0,98			297 ng/dL	
13	125	127,4	8,8		0,8	1,2			12,7pg/mL	
14	95,7	89,43	6,8		0,78	0,79			282 ng/dL	
15	89,5	68,8		10,3	0,8	1,6		1,2ug/dL	312 ng/dL	319ng/dL
16	79	80			0,79	0,86			302ng/dL	
17	97,7	105,3	7,5	11,6	1,4	2			374 ngdL	478ng/dL
18	103,92	120,5	10,21	9,7	1,42	1,32		260mrcIL	250ng/dL	525ng/dL